Leiden, 1963

# KALIUMDEFICIËNTIE
# STUDIES OVER DE BETEKENIS VAN HET CHLORIDE-ION

A. STRUYVENBERG

# KALIUMDEFICIËNTIE
# STUDIES OVER DE BETEKENIS VAN HET CHLORIDE-ION

Digitized by the Internet Archive
in 2025

https://archive.org/details/kaliumdeficienti0000astr

# KALIUMDEFICIËNTIE
# STUDIES OVER DE BETEKENIS VAN HET CHLORIDE-ION

POTASSIUM DEFICIENCY; STUDIES ON THE ROLE OF CHLORIDE

(with a summary in English)

## PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE RIJKSUNIVERSITEIT TE LEIDEN, OP GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS DR. S. DRESDEN, HOOGLERAAR IN DE FACULTEIT DER LETTEREN EN WIJSBEGEERTE, TEGEN DE BEDENKINGEN VAN DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE TE VERDEDIGEN OP WOENSDAG 26 JUNI 1963 TE 16 UUR

door

ALBERT STRUYVENBERG
geboren te Nijmegen in 1926

J. J. GROEN & ZOON — LEIDEN

PROMOTOR: PROF. DR. A. QUERIDO

Dit onderzoek werd verricht in de Nierwerkgroep (Dr. J. de Graeff), verbonden aan de Interne Kliniek, Afdeling Stofwisselingsziekten en Endocrinologie (Prof. Dr. A. Querido) van het Academisch Ziekenhuis te Leiden.

Het diëtistische gedeelte van de balansstudies werd verzorgd door Mej. M. A. M. Schuurs, diëtiste. De Heren F. Angevaare en W. Zuidervaart verzorgden de proefdieren. De chemische bepalingen werden verricht, aanvankelijk door Mej. M. Venis, vervolgens door Mej. I. Heres en Mej. I. Lewin. De bepalingen van de pH van het bloed werden gedeeltelijk uitgevoerd door het laboratorium voor Klinische Longfysiologie (Dr. A. Bouhuys).

Onze dank gaat uit naar Dr. J. Th. Wilkens, generaal majoor arts b.d., hoofd Bibliotheek Militair Geneeskundige Dienst te Den Haag, voor de hulp bij het verzamelen van de benodigde literatuur.

Adviezen voor de statistische bewerking werden gegeven door de Heer H. de Jonge, Nederlands Instituut voor Praeventieve Geneeskunde te Leiden.

De tekeningen voor de figuren werden vervaardigd door de Heer W. Zuidervaart, met medewerking van de Heer P. Blonk.

Mej. M. M. Zwanenburg was behulpzaam bij het persklaar maken van het manuscript.

Finantiële steun werd verleend door het Hippocrates Studiefonds.

*aan mijn ouders*
*aan mijn vrouw*

INHOUD


I INLEIDING EN PROBLEEMSTELLING . . . . . 1

Inleiding . . . . . 1
Probleemstelling en indeling . . . . . 2
Definities . . . . . 4

II LITERATUUROVERZICHT . . . . . 6

Oorzaken van klinische kaliumdeficiëntie . . . . . 6
Onderzoekingen bij kaliumdeficiëntie . . . . . 9

III METHODEN VAN ONDERZOEK . . . . . 18

Balansstudies bij de mens . . . . . 18
Onderzoek bij kaliumdeficiënte ratten . . . . . 19
Chemische bepalingen . . . . . 24
Berekeningen . . . . . 25
Statistische bewerking . . . . . 25

IV DE EXTRACELLULAIRE RUIMTE . . . . . 27

Bepaling van de extracellulaire ruimte . . . . . 27
De chlorideruimte . . . . . 27
De inulineruimte . . . . . 30
Berekening van de samenstelling van de intracellulaire ruimte . . . . . 32

V BALANSSTUDIES BIJ DE MENS . . . . . 34

Inleiding . . . . . 34
Patiënten met anorexia nervosa: repletie met kaliumchloride 35
Patiënten met primair hyperaldosteronisme: repletie met verschillende kaliumzouten . . . . . 41
Algemene conclusies . . . . . 51

VI ONDERZOEK BIJ KALIUMDEFICIËNTE RATTEN . . . . . 52

Inleiding . . . . . 52
Vergelijking van kaliumdeficiënte en normale ratten . . . 52
Repletie van kaliumdeficiënte ratten met kaliumchloride . 56
Repletie van kaliumdeficiënte ratten met kaliumbicarbonaat 65
Eenmalige toediening van een kaliumzout aan kaliumdeficiënte ratten, na uitschakeling van de nierfunctie . . . . 71
Algemene conclusies . . . . . 76

VII BESCHOUWINGEN . . . . . 78

SAMENVATTING . . . . . 97

SUMMARY . . . . . 101

LITERATUUR . . . . . 104

*„There is no more common error than to assume that, because prolonged and accurate mathematical calculations have been made, the application of the result to some fact of nature is absolutely certain".*

*A. N. Whitehead*

# I INLEIDING EN PROBLEEMSTELLING

## INLEIDING

Het kaliumion neemt in de intracellulaire ruimte kwantitatief een soortgelijke plaats in als het natriumion in de extracellulaire ruimte. In functioneel opzicht heeft het kalium [1] echter een geheel andere betekenis. Terwijl natriumtekort inkrimping van de extracellulaire ruimte veroorzaakt, leidt gebrek aan kalium tot verstoring van fundamentele levensprocessen in spier-, zenuw- en andere cellen (Fenn, 1940; Black, 1953).

De normale hoeveelheid kalium in het lichaam bedraagt 40—50 mEq/kg. Het regulatiemechanisme, waardoor deze hoeveelheid constant gehouden wordt, is nog onvoldoende bekend. Per definitie ontstaat kaliumdeficiëntie, wanneer het verlies aan kalium groter is dan de opneming. Er is hierbij geen scherpe scheiding tussen de normale en de pathologische toestand. Op klinische gronden moet verlies van meer dan 2 mEq per kg lichaamsgewicht als een toestand van kaliumdeficiëntie worden beschouwd. Bij de mens kan dit tekort tot 15 mEq/kg, of 30 % van de normale hoeveelheid, bedragen.

Slechts ongeveer 1,5 % van de totale hoeveelheid kalium bevindt zich in de extracellulaire ruimte. De kaliumconcentratie van het plasma kan desondanks een aanwijzing zijn voor het totale kaliumgehalte van het lichaam (Scribner en Burnell, 1956), mits rekening wordt gehouden met een aantal omstandigheden, waarvan de extracellulaire pH de belangrijkste is. Hypokaliaemie, of een kaliumgehalte van het plasma lager dan 3,5 mEq/l, wijst in het algemeen wel op kaliumdeficiëntie. Bij acidose treedt kalium uit de cellen, bij alkalose vindt het omgekeerde plaats (Fenn en Cobb, 1934). Tijdens acidose kan kaliumdeficiëntie dus met een normaal of zelfs verhoogd plasmakalium gepaard gaan. Hierop werd reeds door Frenkel e.a. (1947) gewezen.

In 1946 was door Darrow, en Govan en Darrow aangetoond, dat de sterfte van zuigelingen door diarrhee het gevolg kon zijn van het hierbij optredende verlies aan kalium. Zij vestigden hiermee tevens de aandacht op de klinische betekenis van het tekort aan een intracellulair ion. Sindsdien is een groot aantal ziektebeelden bekend geworden, waarbij kaliumdeficiëntie voorkomt. Bij een aantal hiervan gaan door de aard

[1] Er wordt verder steeds over kalium, natrium en chloride gesproken, terwijl feitelijk kaliumionen, natriumionen en chloride-ionen worden bedoeld. Voorts wordt, ter wille van de kortheid, gebruik gemaakt van de termen plasmakalium, karkasnatrium, huidwater enz. in plaats van kaliumgehalte van het plasma enz.

van het ziekteproces ook nog andere ionen, zoals natrium of chloride, verloren.

Kaliumdeficiëntie kan niet geïsoleerd bestaan. Handhaving van de electroneutraliteit vereist, dat hierbij de totale hoeveelheid van de andere kationen is toegenomen, of die van de anionen afgenomen, of dat een verandering in de valentie hiervan is opgetreden. Verschillende onderzoekers (Heppel, 1939; Darrow, 1946) hebben aangetoond, dat het verlies aan intracellulair kalium grotendeels door toeneming van intracellulair natrium wordt gecompenseerd. Aan dit onderwerp zijn sedert Darrow e.a. (1948) vele publicaties gewijd, waarbij men getracht heeft een verband te leggen tussen de veranderingen in het intracellulaire en die in het extracellulaire compartiment. Bij mensen heeft men hierbij gebruik gemaakt van balansstudies. Bij proefdieren werd, op enkele uitzonderingen na, uitsluitend de samenstelling van spierweefsel onderzocht, waarbij echter niet werd nagegaan of deze representatief was voor die van het gehele lichaam. Voor de berekening van de intracellulaire samenstelling was het noodzakelijk het extracellulaire volume te bepalen. Bij deze onderzoekingen werd hiervoor steeds het verdelingsvolume van chloride gebruikt, waarbij voor balansstudies de z.g. indirecte en voor weefselanalyses de z.g. directe methode werd toegepast (zie Hoofdstuk IV). Het is de vraag, of het gebruik hiervan bij dit onderzoek juist is. Een vergelijking van deze methoden onderling en met een geheel andere bepaling van de extracellulaire ruimte ontbreekt volledig.

Kaliumdeficiëntie gaat vaak gepaard met extracellulaire alkalose. Sinds Cooke e.a. (1952) wordt deze meestal beschouwd als het directe gevolg van een toeneming van intracellulaire waterstofionen ter aanvulling van dat gedeelte van het kaliumdeficit, dat niet is gecompenseerd door toeneming van natrium (het z.g. kationdeficit). Er zijn echter aanwijzingen, dat extracellulaire alkalose alleen voorkomt, indien chloride verloren is gegaan. Men kan zich dus afvragen in hoeverre de hypothese van Cooke juist is, en of niet een chloridetekort voor de extracellulaire alkalose verantwoordelijk is.

Deze twee vragen, nl. die van de waarde van de chlorideruimte voor het berekenen van de intracellulaire samenstelling, en die van de betekenis van het chloridetekort voor het ontstaan van de extracellulaire alkalose, hebben tot het in dit proefschrift beschreven onderzoek geleid.

## PROBLEEMSTELLING EN INDELING

Met behulp van balansstudies bij de mens en weefselanalyses bij de rat, werd getracht een inzicht te krijgen in de electrolytensamenstelling van

het lichaam bij kaliumdeficiëntie en de veranderingen in de intra- en extracellulaire ruimte bij repletie met een kaliumzout. Hierbij werd in het bijzonder getracht een antwoord te geven op de volgende vragen:

1. Hoe verandert de extracellulaire ruimte bij repletie met kalium, indien deze gemeten wordt met behulp van:
   *a.* de chlorideruimte?
   *b.* de inulineruimte?
2. Zijn de veranderingen in de spier representatief voor het gehele karkas?
3. Hoe veranderen het intracellulaire kalium- en natriumgehalte door kaliumdeficiëntie? Is er een verband tussen deze veranderingen (het „kationdeficit") en het ontstaan van een extracellulaire alkalose?
4. Bestaat er bij kaliumdeficiëntie een chloride-deficiëntie?
5. Welke betekenis heeft het chloride bij het ontstaan van de extracellulaire alkalose?

Bij de beantwoording van deze vragen wordt in dit proefschrift de volgende indeling gevolgd. Nadat in Hoofdstuk II een kort overzicht is gegeven van de literatuur over de klinische en experimentele kaliumdeficiëntie, volgt in Hoofdstuk III een beschrijving van de methodiek en de bepalingsmethoden. Vervolgens wordt in Hoofdstuk IV ingegaan op de moeilijkheden bij de bepaling van de extracellulaire ruimte.

In Hoofdstuk V volgen de resultaten van balansstudies bij vier patiënten met kaliumdeficiëntie, nl. twee met anorexia nervosa met braken en twee met primair hyperaldosteronisme. Bij deze laatste twee patiënten werd speciaal het effect van repletie met kaliumcitraat (-bicarbonaat) en kaliumchloride vergeleken.

In Hoofdstuk VI worden de uitkomsten van het onderzoek bij ratten gegeven. Hierbij werden analyses verricht van het gehele karkas, de spier en de huid van kaliumdeficiënte en normale, c.q. met kalium gerepleerde, dieren, terwijl bovendien vrijwel steeds ook de inulineruimte werd bepaald. Er werd gebruik gemaakt van vier proefopstellingen: *a.* vergelijking van kaliumdeficiënte en normale ratten; *b.* repletie van kaliumdeficiënte ratten met kaliumchloride; *c.* repletie van kaliumdeficiënte ratten met kaliumbicarbonaat; *d.* eenmalige toediening van een kaliumzout aan kaliumdeficiënte ratten, na uitschakeling van de nierfunctie.

In Hoofdstuk VII worden de resultaten van de verschillende bepalingen en de daaruit afgeleide gegevens besproken. Met zekerheid kon worden aangetoond, dat
– het kaliumtekort vrijwel geheel werd gecompenseerd door toeneming van natrium;

– kaliumdeficiëntie steeds gepaard ging met chloride-deficiëntie, ondanks een hoog chloridegehalte van het dieet;
– de veranderingen in het kalium- en natriumgehalte van het gehele lichaam door kaliumdeficiëntie vrijwel uitsluitend in de spier plaats vonden;
– er geen verband was tussen het intracellulaire „kationdeficit" en de extracellulaire alkalose;
– er wel steeds een verband was tussen het chloridetekort en de extracellulaire alkalose;
– noch de extracellulaire alkalose, noch het kaliumdeficit volledig konden worden opgeheven zonder dat het chloridetekort was aangevuld;
– de terugresorptie van chloride door de niertubuli reeds toenam, nadat een gedeelte van het kaliumdeficit was gecorrigeerd.

Voorts werden aanwijzingen verkregen, dat
– de verhouding van de extracellulaire ruimte en de chlorideruimte door kaliumdeficiëntie verandert;
– bij repletie met kaliumchloride een gedeelte van het chloride binnen de intracellulaire ruimte terechtkomt, of zich niet homogeen in de extracellulaire ruimte verdeelt.

Vervolgens worden de theoretische achtergronden van de veranderingen in de spiercellen besproken. De veranderingen van de niertubulusfunctie zijn alle met behulp van het chloride-deficit te verklaren.

## DEFINITIES

Onder *deficiëntie* verstaan wij de toestand, waarin er een tekort bestaat aan een bepaalde, als normaal beschouwde, voorraad.

*Depleren* is het doen afnemen van deze voorraad.

*Repleren* is het weder aanvullen van deze voorraad.

De termen *tekort* en *deficit* worden door elkaar gebruikt.

De *extracellulaire ruimte* wordt gedefinieerd als het volume, ingenomen door dat gedeelte van het lichaamswater, dat zich buiten de cellen bevindt, met inbegrip van het water in bindweefsel.

De *chlorideruimte* is het volume, ingenomen door de hoeveelheid water, waarin al het chloride van een weefsel of lichaam in de concentratie van een ultrafiltraat van het plasma aanwezig zou zijn.

De *inulineruimte* is het volume, ingenomen door de hoeveelheid water, waarin al het toegediende inuline in het lichaam in de concentratie van een ultrafiltraat van het plasma aanwezig zou zijn.

In dit onderzoek zal niet van „metabole" alkalose, c.q. acidose, worden gesproken. Enerzijds is de term „metabool" onjuist als uit-

drukking van een verandering, die geen direct verband heeft met de stofwisseling en bijvoorbeeld door parenterale toediening van een alkalische of zure vloeistof kan ontstaan. Anderzijds kan „metabole" alkalose, bijvoorbeeld bij kaliumdeficiëntie, gepaard gaan met intracellulaire acidose, waardoor er mogelijk wat het gehele lichaam betreft juist een acidose bestaat. Er wordt derhalve steeds gesproken van *extra-* of *intracellulaire alkalose*, c.q. *acidose*.

# II LITERATUUROVERZICHT

## OORZAKEN VAN KLINISCHE KALIUMDEFICIËNTIE

*Inleiding*

In de normale toestand is er evenwicht tussen opneming en uitscheiding van kalium. Dit evenwicht kan verstoord worden door twee oorzaken: te geringe opneming of verhoogd verlies. Aangezien de meeste voedingsmiddelen een hoog kaliumgehalte hebben [1], komt kaliumdeficiëntie alleen door te lage opneming slechts voor bij patiënten, die een kaliumloze parenterale voeding toegediend krijgen. Kaliumdeficiëntie is als regel het gevolg van een verhoogde uitscheiding. Deze kan zijn:

1. extrarenaal,
2. renaal door een primaire stoornis van de nierfunctie,
3. renaal onder invloed van een overmaat aan bijnierschorssteroiden of soortgelijke stoffen.

Ook bij extrarenale kaliumdeficiëntie komt een zeker verlies van kalium in de urine voor. Indien een gezonde proefpersoon een kaliumarm dieet krijgt, duurt het een aantal dagen, voordat de urine minder dan 4—10 mEq kalium per dag bevat (Fourman, 1952; Squires en Huth, 1959). In het begin van een kaliumdepletie kan zo nog een hoeveelheid van 100—300 mEq kalium met de urine verloren gaan, voordat de excretie door de tubuli tot een minimum is gedaald.

Verlies van maagsap door chronisch braken geeft aanleiding tot extracellulaire alkalose. Onder invloed hiervan neemt de uitscheiding van kalium door de nieren toe.

Er zijn aanwijzingen, dat lang bestaande kaliumdeficiëntie door extrarenale oorzaken tot nierbeschadiging kan leiden. Door de gestoorde tubulusfunctie kan hierbij het verlies van kalium in de urine verder toenemen (Fourman e.a., 1956; Relman en Schwartz, 1956; de Graeff en Schuurs, 1960).

*Extrarenaal kaliumverlies*

Kaliumdeficiëntie kan voorkomen bij een grote verscheidenheid van aandoeningen van de tractus digestivus, die met diarrhee of chronisch braken gepaard gaan, of waarbij het uitscheidingsproduct (sommige darmtumoren) veel kalium bevat. Ernstige kaliumdeficiëntie door chronische diarrhee ten gevolge van misbruik van laxantia, is vele

[1] Een normaal dieet bevat 50–150 mEq kalium per dag.

malen beschreven (Mårtensson, 1953; Schwartz en Relman, 1953; French, 1956; Vernet e.a., 1956; Aitchison, 1958; Houghton en Pears, 1958; Moreau e.a., 1958; Coghill e.a., 1959; de Graeff en Schuurs, 1960). Behalve, dat enkele van deze patiënten ook natrium verloren hadden, toonden de bevindingen onderling veel gelijkenis. Bij een aantal werd een sterk positieve chloridebalans in de repletiefase gevonden (Tabel I). Bij dezelfde patiënten bestond een extracellulaire alkalose. In de eerste tien dagen van de repletie werd verschillende malen een voorbijgaande retentie van natrium gezien, soms met ontwikkeling van oedemen (Schwartz en Relman, 1953; Houghton en Pears, 1958).

TABEL I

*Literatuurgegevens over patiënten met kaliumdeficiëntie; cumulatieve chloridebalans en vergelijking van het gewicht met de vermelde of uit de gegevens berekende veranderingen in de chlorideruimte tijdens de repletiefase.*

| onderzoekers | pat. | diagnose [1] | balans duur | cum. Cl balans | Δ E [2] | Δ gewicht |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | *dagen* | *mEq* | *l* | *kg* |
| Schwartz en Relman (1953) | AB | ch.d. | 20 | + 330 | + 2,3 | + 0,2 |
| | RS | ,, | 20 | + 360 | + 2,7 | — 1,6 |
| Elkinton en Huth (1959) | AB (1) | a.n. | 16 | + 831 | + 5,4 | + 1,7 |
| | AB (2) | ,, | 13 | + 1336 | + 11,9 | — 0,7 |
| | MB | ,, | 22 | + 858 | + 2,5 | + 2,1 |
| de Graeff en Schuurs (1959) | S | a.n. + ch.d. | 22 | + 1570 | + 16,9 | 0 |
| Gabe e.a. (1960) | CB | p.h. | 42 | | + 4,5 | |

[1] ch.d. = chronische diarrhee; a.n. = anorexia nervosa; p.h. = primair hyperaldosteronisme.
[2] Δ E = verandering in de indirect berekende chlorideruimte. Voor de patiënten van Schwartz en Relman, en van de Graeff en Schuurs werd hierbij aangenomen, dat de extracellulaire ruimte 20 % van het lichaamsgewicht na repletie met kalium bedroeg.

Bij anorexia nervosa leidt de combinatie van verminderde voedselopneming, braken en misbruik van laxantia vaak tot sterke kaliumdeficiëntie. In een overzicht van de literatuur kwamen Elkinton en Huth (1959) tot de conclusie, dat hypochloraemische alkalose bij anorexia nervosa alleen voorkomt in die gevallen, waarin de patiënt chronisch braakt.

Tenslotte kent men het zeldzame ziektebeeld van de congenitale alkalose bij zuigelingen, waarbij dagelijks veel dunne ontlasting wordt geproduceerd, die behalve kalium ook grote hoeveelheden chloride bevat (Darrow, 1945; Gamble e.a., 1945; Duyck, 1955).

*Kaliumverlies door primaire nierfunctiestoornis*

Er zijn twee vormen van abnormaal verlies van kalium door de nieren bekend.

De eerste gaat gepaard met een beperkt vermogen tot uitscheiding van waterstofionen. Hierbij komt dus een extra- en intracellulaire acidose voor. Deze vorm wordt gevonden bij de renale tubulaire acidose, het Fanconi syndroom en de uretero-sigmoidostomie (Stanbury, 1958).

De tweede vorm, waarbij de uitscheiding van waterstofionen niet is gestoord, is in zijn uitingsvormen niet verschillend van de kaliumdeficiëntie door extrarenaal verlies. In zeldzame gevallen van kaliumverlies bij chronische glomerulonefritis en pyelonefritis, die met alkalose gepaard gaan, kan de differentiële diagnose met primair hyperaldosteronisme moeilijk zijn (Milne, 1959).

Bij toestanden van osmotische diurese, zoals in de polyurische fase na anurie, of bij glucosurie, kan in korte tijd kaliumdeficiëntie ontstaan (Frenkel e.a., 1947; Holler, 1946).

De laatste jaren is in toenemende mate kaliumdeficiëntie beschreven bij langdurige ontwatering. Deze kan zowel door kwikdiuretica als na toediening van medicamenten uit de chloorthiazide groep of na chloorthalidon voorkomen. Waarschijnlijk geven de laatstgenoemde diuretica hierbij aanleiding tot ernstiger kaliumdeficiëntie, omdat zij bij extracellulaire alkalose niet, zoals de kwikdiuretica, hun werkzaamheid verliezen (Leaf en Santos, 1961).

*Kaliumverlies door invloed van steroiden op de nier*

Een overmaat aan aldosteron, en in mindere mate ook aan glucocorticoiden, leidt tot verhoogde uitwisseling van kalium tegen natrium in het distale tubulusgedeelte. Als gevolg hiervan gaan aandoeningen als primair hyperaldosteronisme, sommige vormen van M. Cushing, en overdosering met corticosteroiden of producten met soortgelijke werking, vaak gepaard met kaliumdeficiëntie. Als regel wordt hierbij een duidelijke hypochloraemische alkalose gevonden (Delorme en Genest, 1959). De bij deze aandoeningen voorkomende hypokaliaemie is ten dele het gevolg van de vergroting van de kaliumgradiënt tussen intra- en extracellulaire vloeistof door het steroid (Milne, 1959). Zolang de verhoogde uitscheiding van kalium door de nieren onder invloed van het steroid blijft bestaan, kan repletie met kalium moeilijk zijn (Evans en Milne, 1954; Conn, 1956; Hellem, 1956; Skanse, 1957).

In de laatste paar jaren werd hetzelfde metabole beeld nog bij een aantal andere aandoeningen beschreven. Hiervan zijn te noemen: de stenose van de arteria renalis (Laidlaw e.a., 1960) en de maligne hypertensie (Laragh e.a., 1960), waarbij ischaemie van het juxtaglomerulaire apparaat, via het renine-angiotensine systeem, leidt tot verhoogde productie van aldosteron. Voorts blijkt bij sommige vormen van oatcell carcinoom een verhoogde productie van corticosteron te bestaan,

waardoor hetzelfde beeld wordt veroorzaakt (Cost, 1963). Tenslotte zijn er kinderen beschreven met kaliumdeficiëntie en extracellulaire alkalose zonder hypertensie (de Smit, 1961) en zonder hyperaldosteronisme, waarbij congenitale of genetische afwijkingen, hetzij van de bijnierschors, hetzij van de niertubuli, een rol schijnen te spelen.

## ONDERZOEKINGEN BIJ KALIUMDEFICIËNTIE

*Inleiding*

Kaliumdeficiëntie kan tot verschillende stoornissen in de stofwisseling van de andere electrolyten leiden (Welt e.a., 1960). Extracellulair wordt vaak een hypochloraemische alkalose gevonden. Binnen de cellen bestaat er een kaliumtekort gepaard met een toeneming van de hoeveelheid natriumionen (Darrow, 1946), en mogelijk een acidose (Gardner e.a., 1952; Schwartz en Wallace, 1952; Irvine e.a., 1960). Het vermogen van de nieren om de urine te concentreren, en ook om de pH ervan te verlagen, is verminderd (Schwartz en Relman, 1953; Manitius e.a., 1960). De uitscheiding van ammoniak in de urine is ten opzichte van de pH relatief toegenomen. Klinisch kunnen deze afwijkingen tot uiting komen in verschijnselen als spierzwakte, tot paralyse toe, polyurie en polydipsie.

In het hierna volgende zal worden nagegaan, wat bekend is over de gevolgen, die het tekort aan intracellulair kalium onder verschillende experimentele en klinische condities voor de electrolytenstofwisseling kan hebben. In het bijzonder zal hierbij ter sprake komen het verband tussen de volgende vier punten:

1. Het intracellulaire kaliumdeficit en de toeneming van het intracellulaire natrium,
2. De intracellulaire pH,
3. De extracellulaire alkalose,
4. De hypochloraemie,

   en vervolgens
5. De betekenis van het chloride voor de handhaving van de extracellulaire alkalose.

Bij de beoordeling van de resultaten van de vele experimentele onderzoekingen, die zowel bij proefdieren als bij de mens zijn verricht, dient men rekening te houden met de wijze, waarop de kaliumdeficiëntie tot stand is gekomen. Dit kan op verschillende wijzen geschieden: kaliumarm dieet, kaliumarm dieet met ionenwisselaars in de $Na^+$-, $H^+$- of $NH_4^+$-fase, kaliumarm dieet gecombineerd met DOCA. De mate van

kaliumdeficiëntie en het optreden van andere verschijnselen is hierbij ook nog afhankelijk van andere ionen in het dieet. Zo wordt verlies van kalium bevorderd door een hoge concentratie van natrium en een lage concentratie van chloride in de voeding, waarbij behalve de absolute hoeveelheid ook de onderlinge verhouding van invloed is (Cooke e.a., 1954). Er zijn voorts verschillen in reactie van diersoort tot diersoort. Als regel ontstaat bij ratten bijvoorbeeld gemakkelijk een hypochloraemische alkalose, tenzij ionenwisselaars in de $H^+$- of $NH_4^+$-fase zijn gegeven. Bij honden ontstaat alkalose slechts, indien de hoeveelheid chloride in het dieet sterk beperkt wordt (Muntwyler e.a., 1950).

De meeste onderzoekingen over kaliumdeficiëntie zijn verricht bij de rat. Weinig onderzoekingen betreffen het gehele dier; balansstudies werden o.a. verricht door Cooke e.a. (1952) en Iacobellis e.a. (1955), karkasanalyses door Schwartz e.a. (1953) en Cheek (1956). Dikwijls werd alleen spierweefsel, als regel de musculus gastrocnemius, onderzocht. Een vergelijking tussen de afwijkingen in de spier en die in het gehele karkas ontbreekt echter. Het gebruik van de spier voor de bestudering van kaliumdeficiëntie ligt voor de hand, omdat dit weefsel bij depletie snel grote veranderingen in de electrolytensamenstelling te zien geeft, en bovendien kwantitatief een belangrijk gedeelte van het lichaam uitmaakt, bij de rat tussen 40 en 50 % (Caster e.a., 1956). Onderzoek van lever (Gardner e.a., 1950), nier (Cooke e.a., 1952; Iacobellis e.a., 1955), huid en tractus digestivus (Cheek en West, 1956) toonde aan, dat hierin door kaliumdeficiëntie geen of slechts geringe veranderingen van het kaliumgehalte optreden.

Bij de berekening van de grootte van de lichaamscompartimenten en de verschuivingen van de verschillende ionen tussen intra- en extracellulaire ruimte, werd steeds gebruik gemaakt van de chlorideruimte. Waarschijnlijk is deze voor de spier een betrekkelijk goede benadering van de werkelijke extracellulaire ruimte (Eckel e.a., 1959). Voor de berekeningen van de veranderingen in het gehele lichaam kan het gebruik van de chlorideruimte waarschijnlijk tot een onjuiste interpretatie van de gegevens leiden. Hierop zal in Hoofdstuk IV nader worden ingegaan.

*Het intracellulaire kaliumdeficit en de toeneming van het intracellulaire natrium*

Indien bij kaliumdeficiëntie een intracellulair kaliumdeficit ontstaat, moet er of tevens een anion verloren gaan, of het deficit door opneming van een ander kation worden gecompenseerd. Over de intracellulaire anionen bij kaliumdeficiëntie is weinig bekend. De onderzoekingen, waarbij het fosfaatgehalte van de spier werd bepaald, toonden aan, dat kaliumdeficiëntie geen verandering veroorzaakt in de totale hoeveel-

heid fosfaat (Cotlove e.a., 1951; Gardner e.a., 1952). Over een eventuele verandering van de onderlinge verhouding van de verschillende fosfaatverbindingen hierbij is niets bekend.

Heppel (1939), Ferrebee (1941) en Darrow (1946) vonden bij onderzoek van spierweefsel van kaliumdeficiënte ratten, dat het verlies aan kalium vrijwel geheel door een toeneming van natrium werd gecompenseerd. Zij concludeerden hieruit, dat kaliumdeficiëntie niet tot een tekort aan intracellulaire kationen leidt.

Darrow e.a. (1948) en Cooke e.a. (1952) vonden echter, dat de toeneming van natrium in het spierweefsel van kaliumdeficiënte ratten slechts circa 60 % van het kaliumdeficit bedroeg. De compensatie van het intracellulaire kaliumtekort door toeneming van intracellulair natrium werd eveneens door verschillende andere onderzoekers gevonden, waarbij het percentage soms 80—90 (Muntwyler e.a., 1950; Irvine e.a., 1961), soms slechts 50—60 was (Conway en Hingerthy, 1948; Cotlove e.a., 1951; Gardner e.a., 1952; Schwartz e.a., 1953; Holliday en Segar, 1957). Slechts door Iacobellis e.a. (1955) werd bij kaliumdeficiënte honden, met een sterke extracellulaire alkalose, gevonden, dat de toeneming van het intracellulaire natrium van de spier het kaliumdeficit overtrof. De eerstgenoemde onderzoekers veronderstelden derhalve, dat in de cellen het kaliumdeficit, behalve door natrium, ook nog door toeneming van andere kationen gecompenseerd werd. Hierbij werd gedacht aan waterstof-, magnesium-, calciumionen en voorts aan basische aminozuren.

Een aantal bevindingen pleitte voor een intracellulaire toeneming van waterstofionen tijdens kaliumdeficiëntie. Cooke e.a. (1952) vonden bij kaliumdeficiënte ratten gedurende de repletie met kaliumchloride een negatieve waterstofbalans. Aangezien in dezelfde periode de extracellulaire alkalose verdween, moest dit betekenen, dat tijdens repletie waterstofionen uit het intracellulaire compartiment traden. Aangenomen werd derhalve, dat er tijdens repletie een uitwisseling plaats vond tussen toegediende kaliumionen en intracellulaire waterstofionen. Omgekeerd moest volgens hen dus het ontstaan van extracellulaire alkalose tijdens kaliumdepletie toegeschreven worden aan de „verschuiving" van waterstofionen uit de extracellulaire naar de intracellulaire ruimte, dus aan een extrarenaal mechanisme.

Orloff e.a. (1953) toonden vervolgens aan, dat toediening van kaliumchloride bij genefrectomeerde kaliumdeficiënte ratten voldoende is om de extracellulaire alkalose op te heffen, terwijl toediening van natriumchloride geen effect op de alkalose heeft. Ook dit gegeven was een argument voor de veronderstelling, dat een gedeelte van het intracellulaire kaliumdeficit vervangen wordt door waterstofionen.

Indien hetzelfde verschijnsel bij de mens optreedt, zou men verwachten, dat tijdens de repletiefase meer kalium in de cellen wordt vastgehouden, dan natrium verloren gaat. Enkele balansstudies bij patiënten met kaliumdeficiëntie waren inderdaad hiermee in overeenstemming (Mader en Iseri, 1955; Chalmers e.a., 1956; mogelijk ook Schwartz e.a., 1953). Bij andere balansstudies ging er bij repletie juist meer natrium uit het intracellulaire compartiment verloren, dan er kalium werd opgenomen (Milne e.a., 1957; Gabe e.a., 1960). Er moet echter nogmaals gewezen worden op de mogelijkheid, dat de berekeningen met behulp van de chlorideruimte tot een onjuiste interpretatie van de gegevens kunnen leiden. Wat de uitscheiding van waterstofionen tijdens de repletie met kaliumchloride betreft, deze werd slechts verhoogd gevonden in de moeilijk te interpreteren balansstudie van Black en Milne (1952). Anderen vonden, dat de uitscheiding van ammoniak tijdens kaliumdeficiëntie ten opzichte van de totale uitscheiding van waterstofionen relatief verhoogd was (Eales en Linder, 1956; Milne e.a., 1957; Gabe e.a., 1960) en tijdens de repletie afnam (Schwartz en Relman, 1953). Uiteraard behoeft echter het uitblijven van een negatieve waterstofionenbalans tijdens de repletie niet te betekenen, dat er tevoren geen intracellulaire toeneming van waterstofionen bestond. Deze kan juist voldoende zijn geweest om de extracellulaire alkalose op te heffen.

Van de andere kationen, die mogelijk een gedeelte van het intracellulaire kaliumdeficit kunnen compenseren, werden calcium en magnesium reeds genoemd. Cotlove e.a. (1951) en Cheek en West (1956) toonden bij ratten aan, dat de hoeveelheid van deze kationen bij kaliumdeficiëntie niet is toegenomen. Hoewel door Gardner e.a. (1953) wel een toeneming van calcium en magnesium tijdens kaliumdeficiëntie werd gevonden, is het onwaarschijnlijk, dat het intracellulaire kaliumdeficit in belangrijke mate door deze kationen wordt gecompenseerd.

Iacobellis e.a. (1956) vonden bij kaliumdeficiëntie een duidelijke toeneming van de basische aminozuren lysine en arginine. Eckel e.a. (1958) toonden aan, dat deze toeneming circa 30 % van het totale kaliumdeficit kan bedragen. Zij meenden derhalve, dat deze aminozuren een belangrijke rol spelen bij de compensatie van het intracellulaire kaliumdeficit. Levinski e.a. (1961) nemen op grond van experimenten met het intacte rattendiafragma eveneens aan, dat kaliumdeficiëntie aanleiding geeft tot toeneming van de intracellulaire basische aminozuren, waardoor de intracellulaire pH binnen zekere grenzen constant wordt gehouden. Ook andere organische zuren, zoals citraat, zouden hierbij van betekenis kunnen zijn (Hudson en Relman, 1962).

*De intracellulaire pH*

Uit het voorafgaande blijkt, dat er verschillende indirecte argumenten zijn om aan te nemen, dat de kaliumdeficiënte spier meer waterstofionen bevat dan de normale. Indien dit werkelijk zo is, moet dus tijdens kaliumdeficiëntie een intracellulaire acidose aan te tonen zijn.

De intracellulaire pH kan worden bepaald met behulp van de verdeling van een zwak zuur tussen de intra- en de extracellulaire ruimte, waarbij de celmembraan ondoorgankelijk is voor het geïoniseerde gedeelte. Gardner e.a. (1952) en Schwartz en Wallace (1952) berekenden met de $CO_2$ methode, dat de intracellulaire pH tijdens kaliumdeficiëntie inderdaad lager is dan normaal. Dit werd eveneens door Irvine e.a. (1960) gevonden. Deze onderzoekers maakten gebruik van de theoretisch betrouwbaarder D.M.O.-methode (5 : 5-dimethyl-2 : 4-oxazolidinedion). Door Relman (1962) werd echter met dezelfde methode geen verlaging van de pH van de spier bij kaliumdeficiëntie gevonden. Eckel e.a. (1959) vonden bij directe meting van homogenaten geen verschil tussen kaliumdeficiënte en normale spier (Tabel II). In een recente publicatie werd een methode beschreven, waarmede de intracellulaire pH van de spier direct gemeten kan worden (Carter, 1961). Er zijn ons echter nog geen gegevens bekend over de toepassing van deze methode bij kaliumdeficiëntie.

TABEL II

*Literatuurgegevens over de intracellulaire pH van spierweefsel van normale en kaliumdeficiënte ratten.*

| | normale ratten | | K def. ratten | |
|---|---|---|---|---|
| onderzoekers | e.c pH | i c. pH | e.c. pH | i.c. pH |
| Gardner e.a. (1952) | 7,42 | 6,98 | 7,49 | 6,42 |
| Schwartz en Wallace (1952) | 7,38 | 6,98 | 7,44 | 6,62 |
| Eckel e.a. (1959) | 7,39 | 7,06 | 7,48 | 6,96 |
| Irvine e.a. (1960) | 7,39 | 6,94 | 7,50 | 6,71 |

Door de meeste onderzoekers werd derhalve een lagere intracellulaire pH bepaald in de kaliumdeficiënte dan in de normale spier. Irvine e.a. (1960) menen, dat door de kaliumdeficiëntie de normale waterstofionengradiënt niet gehandhaafd kan worden, waarbij zij aan een actief, energie-verbruikend mechanisme denken. Een definitieve uitspraak over de verandering van de intracellulaire pH bij kaliumdeficiëntie zal eerst mogelijk zijn, nadat de methoden om de intracellulaire pH te meten verder zijn ontwikkeld.

*De extracellulaire alkalose en de terugresorptie van bicarbonaat door de nieren*

Zelfs indien er gedurende kaliumdeficiëntie een intracellulaire acidose bestaat, behoeft er tussen deze pH daling en het optreden van extracellulaire alkalose geen causaal verband te zijn. Hoe de extracellulaire alkalose ook tot stand komt, in ieder geval moet worden aangenomen, dat de *handhaving* ervan door een renaal mechanisme plaatsvindt.

De nieren scheiden tijdens kaliumdeficiëntie een relatief grote hoeveelheid waterstofionen uit, voornamelijk in de vorm van ammoniak. Berliner e.a. (1951) meenden dat dit werd veroorzaakt door afneming van de hoeveelheid kalium, die in de tubuluscellen beschikbaar is voor uitwisseling tegen natrium, terwijl de hoeveelheid waterstofionen waarschijnlijk is toegenomen. Experimenten van Roberts e.a. (1955) steunden deze hypothese. Deze onderzoekers vonden bij honden met een verhoogde alkalireserve, tengevolge van kaliumdeficiëntie of tengevolge van respiratoire acidose, dat de terugresorptie van bicarbonaat door de nieren relatief te hoog is. Na toediening van kaliumchloride daalde de terugresorptie snel tot een normale waarde.

*Het verlaagde plasmachloride*

Bij beschouwing van de gepubliceerde onderzoekingen ziet men een duidelijk verband tussen het voorkomen van extracellulaire alkalose en hypochloraemie. De stijging van de alkalireserve was als regel even groot als de daling van het plasmachloride (Muntwyler e.a., 1950; Gardner e.a., 1953; Iacobellis e.a., 1955).

Voor het ontstaan van hypochloraemie bij kaliumdeficiëntie zijn drie verklaringen mogelijk:

1. Verdunning door vergroting van de extracellulaire ruimte,
2. Werkelijke afneming van het chloridegehalte van het lichaam door verhoogde uitscheiding,
3. Toeneming van chloride binnen de intracellulaire ruimte of niethomogene verdeling ervan binnen de extracellulaire ruimte.

Toeneming van de extracellulaire ruimte door kaliumdeficiëntie zou kunnen worden vastgesteld met behulp van veranderingen in haemoglobinegehalte, haematocrietwaarde van het bloed of totaal eiwitgehalte van het plasma, of door middel van een andere directe bepalingsmethode van de extracellulaire ruimte. Een dergelijk onderzoek, waardoor een verdunning van het plasmachloride aannemelijk zou kunnen worden gemaakt, werd echter tot dusver niet verricht. Uiteraard dient het gebruik van de chlorideruimte zelf in dit verband met de nodige terughoudendheid te worden beschouwd. Alleen Cheek en West (1956)

hebben bij kaliumdeficiënte ratten de chlorideruimte van het gehele karkas bepaald. Zij vonden een daling van het chloridegehalte van 20 %, die overeenkwam met de daling van het plasmachloride. Er was dus in vergelijking met normale ratten geen verandering in de grootte van de chlorideruimte. Cooke e.a. (1954) vonden, dat de hypochloraemie bij kaliumdeficiënte ratten kon worden opgeheven door toediening van kaliumbicarbonaat zonder chloride. Zij konden dit alleen verklaren door aan te nemen, dat er tijdens kaliumdeficiëntie een vergroting van de extracellulaire ruimte had bestaan van 12 %. Enig bewijs hiervoor werd niet aangevoerd. Uit ons onderzoek is gebleken, dat er nog een andere verklaring mogelijk is.

Wel bestaan er verschillende onderzoekingen over de chlorideruimte van spierweefsel bij kaliumdeficiënte ratten. Het is de vraag of de resultaten als representatief voor het gehele karkas beschouwd kunnen worden. Het chloridegehalte van de kaliumdeficiënte spier werd soms gelijk aan (Cotlove e.a., 1951), soms lager (Muntwyler e.a., 1950; Gardner e.a., 1953), of ook wel hoger (Conway en Hingerthy, 1948; Schwartz e.a., 1953) dan die van de normale spier gevonden. Soms kwam deze verandering in het chloridegehalte van de spier in grote trekken overeen met de verandering van het plasmachloride (Muntwyler e.a., 1950), zodat de chlorideruimte zelf ongeveer even groot bleef. In enkele gevallen was de chlorideruimte bij kaliumdeficiëntie groter dan normaal (Conway en Hingerthy, 1948; Gardner e.a., 1953; Schwartz e.a., 1953). Bij de beoordeling van deze getallen dient men te weten, of de ratten al dan niet vermagerd zijn. Door vele onderzoekingen (Elkinton en Huth, 1959; Elkinton en Widdowson, 1959) is komen vast te staan, dat verhongering een stijging van het chloridegehalte van het karkas veroorzaakt. Dit verklaart waarschijnlijk waarom bij sterk ondervoede ratten, ondanks kaliumdeficiëntie een toeneming van de chlorideruimte van karkas (Cheek en West, 1956) of spier (Conway en Hingerthy, 1948; Schwartz e.a., 1953) gevonden werd.

Bij balansstudies bij de mens werd de extracellulaire ruimte als regel berekend op basis van het lichaamsgewicht. Hierbij werd aangenomen, dat de extracellulaire ruimte onder normale omstandigheden 20 % van het lichaamsgewicht bedraagt, en dat veranderingen in de chloridebalans alleen wijzen op veranderingen binnen de extracellulaire ruimte. Met deze methode werd steeds een toeneming van de extracellulaire ruimte tijdens de repletie van kaliumdeficiëntie gevonden (Schwartz en Relman, 1953; Mader en Iseri, 1955; Mahler en Stanbury, 1956; Elkinton en Huth, 1959; Gabe e.a., 1960; de Graeff en Schuurs, 1960).

Het lijkt dus uiterst onwaarschijnlijk, dat de hypochloraemie bij kaliumdeficiëntie op een verdunning berust, terwijl er integendeel veel

meer argumenten zijn om aan te nemen, dat er een absoluut tekort aan chloride bestaat. Kaliumdeficiënte ratten verliezen meer chloride in de urine dan normale (Orent-Keiles en McCollum, 1941). Ook de faeces bevatten meer chloride, zelfs wanneer er geen diarrhee is (Gardner e.a., 1949). Cooke e.a. (1954) toonden aan, dat kaliumdeficiënte ratten na een acute belasting met natriumbicarbonaat meer chloride verliezen dan normale dieren. Bij honden werd door Iacobellis e.a. (1955) aangetoond, dat alkalose en hypochloraemie, onafhankelijk van de grootte van het kaliumdeficit, alleen daar voorkomen, waar de chloridebalans negatief was. Bij studies van patiënten of proefpersonen, die met kaliumchloride worden gerepleerd, wordt als regel een positieve chloridebalans gevonden (zie Tabel I blz. 7).

Ook deze gegevens zijn sterke argumenten voor de veronderstelling, dat tijdens kaliumdeficiëntie een chloridetekort kan optreden, en dat er slechts, indien dit het geval is, een extracellulaire hypochloraemische alkalose ontstaat.

Het is niet onmogelijk, dat er tijdens kaliumdeficiëntie een veranderde verdeling van chloride tussen de intra- en extracellulaire ruimte, of mogelijk zelfs binnen de extracellulaire ruimte bestaat. Dit is echter tot nu toe niet onderzocht. Het staat evenwel vast, dat de verschuivingen tengevolge van het Donnan evenwicht kwantitatief niet belangrijk zijn en bij kaliumdeficiëntie niet tot toeneming van het intracellulaire chloride leiden (Irvine e.a., 1960).

*De betekenis van het chloride voor de handhaving van de extracellulaire alkalose*

De hypochloraemische alkalose bij honden tengevolge van kaliumdeficiëntie (Atkins en Schwartz, 1962), of in de herstelfase na chronische respiratoire acidose (Schwartz e.a., 1961), blijft bestaan zolang geen chloride wordt toegediend [1].

Gulyassy e.a. (1962) vonden sindsdien, dat honden met een sterke chloride-deficiëntie, veroorzaakt door toediening van nitraat, een kaliumdeficiëntie ontwikkelden, ondanks toediening van voldoende kalium. De sterke extracellulaire alkalose, die hierbij tevens optrad, was slechts op te heffen door toediening van chloride-ionen, ook zonder kalium. Het genoemde kaliumdeficit kon eerst volledig worden gecorrigeerd, nadat het chloridetekort was aangevuld.

*Conclusies*

Deze gegevens uit de literatuur kunnen als volgt worden samengevat:

1. Bij kaliumdeficiëntie kan de toeneming van de hoeveelheid intra-

[1] Deze onderzoekingen werden tijdens de bewerking van dit proefschrift gepubliceerd.

cellulair natrium kleiner dan, gelijk aan, of zelfs groter dan het intracellulaire kaliumdeficit zijn.

2. Over het al of niet bestaan van een intracellulaire acidose tijdens kaliumdeficiëntie bestaat nog geen overeenstemming.
3. Een direct verband tussen de (eventuele) intracellulaire acidose en de extracellulaire alkalose is niet met zekerheid aangetoond.
4. Tengevolge van kaliumdeficiëntie kan chloride-deficiëntie ontstaan.
5. Extracellulaire alkalose is zeker mede het gevolg van chloride-deficiëntie.
6. Zolang er een chloride-deficiëntie bestaat, is volledige correctie van de extracellulaire alkalose en van het kaliumdeficit onmogelijk.

# III METHODEN VAN ONDERZOEK

## BALANSSTUDIES BIJ DE MENS

*Inleiding*

Bij patiënten met kaliumdeficiëntie werd onderzocht welke veranderingen door toediening van verschillende kaliumzouten teweeggebracht worden in het plasma en de uitscheiding van electrolyten. Hiertoe werden in de repletieperiode balansstudies verricht bij twee patiënten met kaliumdeficiëntie door anorexia nervosa, en bij twee patiënten met kaliumdeficiëntie door primair hyperaldosteronisme. Aan de eerste twee werd hierbij als supplement kaliumchloride gegeven. Bij de laatste twee ging hieraan een periode vooraf, waarin een ander kaliumzout werd gegeven. Alle vier patiënten waren vrouwen.

*Balansmethode en dieetgegevens*

Bij patiënten met anorexia nervosa is het bekend, dat balansstudies onbetrouwbaar kunnen zijn, doordat niet al het voedsel genuttigd wordt, of wel doordat er heimelijk gebraakt of van laxeermiddelen misbruik gemaakt wordt (Elkinton en Huth, 1959; de Graeff en Schuurs, 1960). Om zeker te zijn, dat de voorgeschreven electrolyten ook werkelijk werden opgenomen, vond toediening van de supplementen plaats door middel van een dag en nacht lopend infuus. Aan de patiënten met primair hyperaldosteronisme was toegestaan zich vrijelijk te bewegen, terwijl de supplementen per os werden gegeven.

Er werd (pat. 2, 3 en 4) een constant dieet gegeven, waarvan de electrolytensamenstelling door chemische analyse werd gecontroleerd. In die experimenten, waarbij in het bijzonder de invloed van het chloride op de opheffing van kaliumdeficiëntie en extracellulaire alkalose bestudeerd werd, was het dieet zowel natrium- als chloride-arm (zie Tabel V, blz. 34). Samenstelling en calorische waarde weken verder weinig af van wat de patiënte gewend was te eten.

Bloed werd steeds 's morgens afgenomen terwijl de patiënte nuchter was. Urine werd in 24-uur porties onder paraffine en thymol opgevangen. De faeces werden per periode verzameld, waarbij de overgangen gemarkeerd werden door karmijnrood. De patiënten, uitgezonderd patiënte 1, werden dagelijks voor het ontbijt na blaaslediging gewogen.

Cumulatieve balansen van natrium, kalium en chloride werden berekend als opneming met het dieet minus uitscheiding in urine en faeces. Voor de waterstofionenbalans (pat. 3 en 4) werd uitgegaan van

de gemiddelde uitscheiding gedurende de vier dagen van de controleperiode. De kaliumbalans werd niet gecorrigeerd voor de verandering in de stikstofbalans. De uitscheiding van stikstof, berekend uit die van ureum, bleef gedurende de gehele balansstudie bij patiënte 3 constant.

## ONDERZOEK BIJ KALIUMDEFICIËNTE RATTEN

*Inleiding*

Er werd onderzocht welke veranderingen kaliumdeficiëntie bij ratten veroorzaakt in kalium-, natrium- en chloridegehalte van het plasma, het karkas en, in sommige experimenten, de spier en de huid. Voorts werd steeds de verdelingsruimte van chloride berekend en die van inuline bepaald.

In twee experimenten werden kaliumdeficiënte ratten vergeleken met controledieren, die met een kaliumhoudend dieet waren gevoederd. In de overige experimenten werden kaliumdeficiënte ratten vergeleken met soortgelijke ratten, die met behulp van een kaliumzout weer werden gerepleerd.

Variabelen waren hierbij: de aard van het kaliumzout, dat voor de repletie werd gebruikt, de duur van repletie (enkele uren of een aantal dagen), en het al of niet toedienen van DOC [1] in de depletieperiode.

*Proefdieren en dieetgegevens*

Bij volwassen mannelijke witte ratten van een ingeteelde Groot-Wistar stam werd kaliumdeficiëntie bewerkstelligd door hen gedurende 3—5 weken te voederen met dagelijks 50 g/kg rat van een kaliumarm, natriumrijk dieet, waarvan de samenstelling wordt gegeven in Tabel III. Gemiddelde groeicurven van alle experimenten worden gegeven in Fig. 1 en 2. Hieruit blijkt, dat zich gedurende de depletiefase in geen van de groepen ernstige vermagering voordeed. Het zoutmengsel was afgeleid van dat van Wesson (zie Kassenaar, 1952). In de meeste experimenten werd tevens aan elke rat dagelijks 2 mg DOC in 0,4 ml intraperitoneaal toegediend. Water kon in de vorm van aqua dest. ad libitum worden gedronken. De electrolytensamenstelling van de diëten werd door chemische analyse geverifieerd (Tabellen XIV en XV, blz. 53). Het kaliumgehalte van het kaliumarme dieet bedroeg steeds minder dan 0,4 mEq/kg.

In de experimenten, waarbij kaliumdeficiënte ratten vergeleken werden met controledieren, kregen deze hetzelfde dieet, maar met een kaliumhoudend zoutmengsel. Voorts werd in plaats van DOC een overeen-

[1] Desoxycorticosteron glucoside in waterige oplossing.

TABEL III

*De samenstelling van het dieet bij de dierexperimenten.*

| voedsel (g per kg) | |
|---|---|
| suiker | 670 |
| caseine [2] | 200 |
| slaolie | 20 |
| levertraan | 20 |
| cellulosepoeder | 50 |
| zoutmengsel | 40 |
| | 1000 |

| vitaminen (mg per kg dieet) | |
|---|---|
| thiamine HCl | 2,0 |
| riboflavine | 2,5 |
| pyridoxine HCl | 3,0 |
| calciumpantothenaat | 10 |
| nicotinezuur | 300 |
| choline | 300 |
| inositol | 300 |
| p-aminobenzoëzuur | 10 |

| zoutmengsel [1] (g per kg) | |
|---|---|
| NaCl | 105 |
| KCl | 120 |
| $KH_2PO_4$ | 310 |
| $KAl(SO_4)_2$ | 0,090 |
| KJ | 0,050 |
| NaF | 0,570 |
| $Ca_3(PO_4)_2$ | 149 |
| $CaCO_3$ | 210 |
| $MgSO_4$ | 90 |
| $FePO_4$ | 14,700 |
| $MnSO_4$ | 0,200 |
| $CuSO_4$ | 0,390 |
| | 1000,000 |

[1] Zoutmengsel volgens Wesson (zie Kassenaar, 1952). Dit werd aan de normale controledieren gegeven. Voor de kaliumarme diëten werden de kaliumzouten door hun natriumverbinding vervangen. Voor het chloride-arme dieet werd de NaCl door $NaHCO_3$ vervangen. De opgegeven waarden voor de verschillende zouten zijn zonder kristalwater. In de tabellen XIV en XV wordt het bij chemische analyse van de diëten gevonden kalium-, natrium- en chloridegehalte van de dagelijks per kg rat toegediende hoeveelheid voedsel gegeven.

[2] In experimenten 1a, 1b en 4a (zie Hoofdstuk VI) bevatte de caseine meer natrium dan in de overige experimenten.

komstige hoeveelheid van een 5 % oplossing van glucose intraperitoneaal ingespoten. In enkele van deze experimenten vond, enkele uren voor de dood, na uitschakeling van de nierfunctie, gedeeltelijke repletie door eenmalige toediening van een kaliumzout plaats. Gegevens over de electrolytensamenstelling van de diëten, de toediening van DOC en de repletiedosis worden in Tabel XIV gegeven.

In de experimenten, waarin de proefdieren vergeleken werden met andere kaliumdeficiënte ratten, die gedurende langere tijd met een kaliumzout waren gerepleerd, werd steeds hetzelfde kaliumarme dieet als basisdieet gegeven. Gedurende de depletiefase werd hieraan een supplement toegevoegd, dat, met uitzondering van de laatste dagen van exp. 3, uit NaCl 6 mEq/kg rat per dag bestond. Vanaf dag 0, dus tijdens de repletiefase, werd dit supplement vervangen door een equivalente hoeveelheid van een kaliumzout (2 maal daags 3 mEq/kg als isotone oplossing intraperitoneaal). De electrolytensamenstelling van deze

diëten en de toediening van DOC en supplementen worden in Tabel XV samengevat.

De ratten waren in afzonderlijke kooien ondergebracht. De kaliumdeficiënte proefdieren toonden de afwijkingen, die hier in het algemeen bij zijn beschreven (Offerijns, 1955). Hiervan kan vooral de ruwere, iets vergeelde beharing worden genoemd. De nieren waren duidelijk groter dan bij de controledieren, de darmen hadden een oedemateus aspect met gezwollen Peyerse plaques. Deze afwijkingen verdwenen als regel snel tijdens de repletie. Helaas was het niet steeds mogelijk om bij intra-

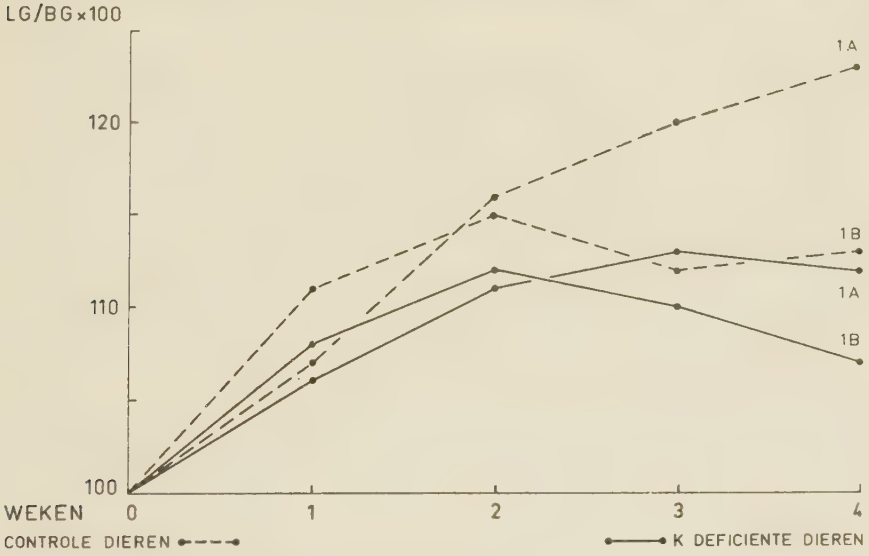


FIG. 1 Gemiddelde toeneming van het lichaamsgewicht (LG) in procenten van het begingewicht (BG) van ratten met kaliumarm dieet en DOC, en dieren met een normaal controle dieet (exp. 1a en 1b). De kaliumdeficiënte dieren van exp. 4a behoorden tot dezelfde groep als die van exp. 1a (zie Hoofdstuk VI). In exp. 1b werd „paired feeding" toegepast.

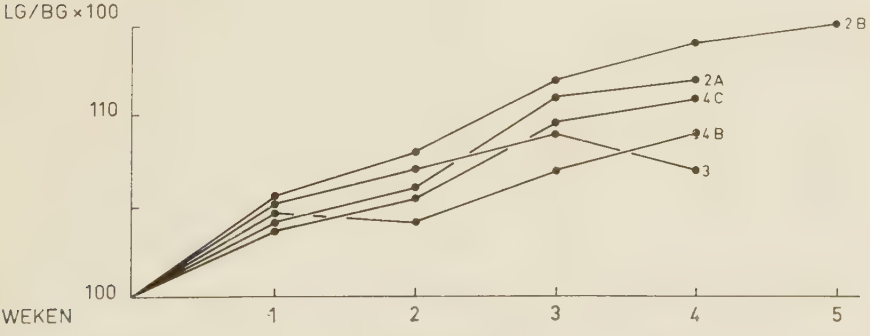


FIG 2 Gemiddelde toeneming van het lichaamsgewicht (LG) in procenten van het begingewicht (BG) van ratten, die een kaliumarm dieet en DOC (exp. 2a, 3, 4b en 4c) of alleen een kaliumarm dieet (exp. 2b) ontvingen (zie Hoofdstuk VI).

peritoneale toediening van de repletievloeistof darm- of blaaslaesies te voorkomen. Een aantal proefdieren ging hierdoor verloren.

Evenals Gardner e.a. (1949) en Offerijns (1955), zagen wij bij sterk gedepleerde jonge dieren (gewicht 100—150 g) vaak diarrhee. Uiteraard wordt hierdoor de kans op verlies van ook andere electrolyten dan kalium vergroot. Aangezien gestreefd werd naar bestudering van „zuivere" kaliumdeficiëntie, werden voor alle latere experimenten oudere dieren gekozen met een begingewicht van circa 250 g. Sindsdien kwam diarrhee zelden voor.

*Werkmethode*

De laatste 12 uur voor de dood werd geen voedsel, en de laatste 4 uur geen water meer aan de ratten verstrekt. Na bepaling van het lichaamsgewicht werd onder lichte aethernarcose via een kleine lumbotomie de vaatsteel van beide nieren afgebonden. Vervolgens werd inuline [1] 0,3 g (in 3 ml) per kg rat in de vena femoralis ingespoten. Als regel werd precies na 2 uur uit de vena jugularis met een geheparinisеerde injectiespuit 0,6 ml bloed afgenomen voor de bepaling van het plasma-inuline. Weer 2 uur later werd onder lichte aethernarcose circa 8 ml bloed anaeroob met een geheparinisеerde injectiespuit uit de aorta abdominalis verkregen, waarna het dier door narcose gedood werd. Er werden direct bloedmonsters afgenomen voor de bepaling van de pH. De rest van het bloed werd vervolgens afgedraaid en gebruikt voor de inuline- en overige plasmabepalingen. Haemolyse kwam bij deze methode van werken practisch niet voor.

In enkele experimenten werden monsters van spier (gastrocnemius) en huid (rug) genomen. Deze werden ontdaan van vet, fascie, zenuwen en, voor zover mogelijk, van haar. Weging met behulp van een torsiebalans geschiedde onmiddellijk hierna.

De inhoud van de tractus digestivus werd verwijderd en na weging weggeworpen. De rest, het karkas, werd gewogen en bewerkt volgens een modificatie van de methode van Mickelsen en Anderson (1959). Het werd gedurende een kwartier onder overdruk bij 125 °C gekookt. Vervolgens werd aqua dest. tot circa tweemaal het oorspronkelijke gewicht toegevoegd. Homogenisatie vond hierna plaats in een homogenisator [2] gedurende driemaal vijf minuten op maximale snelheid. Hierdoor werd een voor het gestelde doel voldoende homogene massa verkregen, die met een pipet met wijde opening kon worden verdeeld. Analyse van weefsel, dat hierna nog door een z.g. colloid molen was bewerkt, toonde aan, dat hiermee geen betere resultaten te verkrijgen

[1] Warner Chilcott.
[2] Atomix, Londen.

waren. Het uiteindelijke product werd opnieuw gewogen ter berekening van de verdunningsfactor. Na het afnemen van monsters werden de homogenaten bewaard in goed gesloten weckflessen bij een temperatuur van minder dan 4 °C. Zij waren bij deze temperatuur geruime tijd houdbaar.

De bewerking van spier- en huidmonsters verschilde in zoverre hiervan, dat deze eerst werden gedroogd en daarna in een mortiertje tot poeder werden gewreven. Alle details van de methode van werken waren nauwlettend gestandaardiseerd, zodat een goede reproduceerbaarheid van de door de narcose enz. eventueel veroorzaakte veranderingen kon worden verwacht.

*Karkasanalyse en „recovery"*

Tijdens oriënterende onderzoekingen n en o, en in de experimenten 1a en 4a (Hoofdstuk VI), werd op de beschreven wijze bij een aantal ratten het gehalte aan water, vet, stikstof en as van het karkas onderzocht. Er bleek hierbij een zeer goede reproduceerbaarheid te bestaan. De op deze wijze verkregen gegevens zijn samengevat in Tabel IV. De onderlinge verschillen in watergehalte per 100 g vers weefsel werden vrijwel uitsluitend door het vetgehalte veroorzaakt. De waarde voor stikstof, as

TABEL IV

*Analyse van het gehalte aan water, vet, stikstof en as van het karkas van groepen kaliumdeficiënte en normale ratten. De goede „recovery" is een aanwijzing voor de nauwkeurigheid van de bepalingsmethoden. Gegeven worden de gemiddelden en de uiterste waarden.*

| | | | | g per 100 g vers weefsel | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| exp.[1] | proefdier | aantal | gewicht | $H_2O$ | vet | N | as | vvd[2] | recov.[3] |
| n | K def. | 9 | 147 | 72,0 | 3,9 | 3,0 | 3,1 | 24,1 | 97,8 |
| | | | *126–178* | *69,5–73,0* | *2,1–7,7* | *2,7–3,2* | *2,8–3,4* | *22,8–25.1* | *96,9–98,7* |
| | contr. | 10 | 160 | 69,6 | 5,8 | 3,1 | 3,2 | 24,6 | 98,2 |
| | | | *148–168* | *68,1–71,4* | *3,9–7,7* | *2,6–3,3* | *2,6–3,5* | *22,8–26,1* | *95,7–99,8* |
| o | K def. | 13 | 128 | 72,6 | 3,6 | 3,1 | 3,0 | 23,8 | 98,5 |
| | | | *99–180* | *68,9–76,1* | *1,2–7,5* | *2,7–3,3* | *2,5–3,5* | *22,1–24,8* | *96,2–99,8* |
| | contr. | 17 | 172 | 69,6 | 6,5 | 3,1 | 3,2 | 23,8 | 98,7 |
| | | | *142–199* | *67,5–71,8* | *4,9–9,6* | *2,8–3,4* | *2,8–3,5* | *22,8–24,8* | *97,1–101,0* |
| 1a en 4a | K def. | 15 | 245 | 69,0 | 6,5 | 3,2 | 3,1 | 24,4 | 98,5 |
| | | | *191–279* | *66,7–71,7* | *3,0–9,3* | *2,7–3,4* | *2,9–3,4* | *22,9–25,8* | *96,3–100,1* |
| | contr. | 16 | 267 | 66,3 | 9,6 | 3,1 | 3,2 | 24,1 | 98,7 |
| | | | *240–289* | *63,3–70,4* | *4,3–12,9* | *2,8–3,5* | *3,0–3,3* | *22,9–25,3* | *97,3–100,0* |

[1] Voorbereidende experimenten n en o. Voor exp. 1a en 4a zie Hoofdstuk VI.
[2] vvd = vetvrij, droog weefsel = 100 — ($H_2O$ + vet).
[3] „recovery" = $H_2O$ + vet + (6,25 × stikstof) + as.

en vetvrij droog gewicht waren voor alle groepen nagenoeg even hoog. In de latere experimenten werden derhalve de bepalingen van stikstof en as achterwege gelaten.

De „recovery", berekend uit water, vet, as en eiwit (= 6,25 × stikstof) was in alle groepen meer dan 98 %. Dat de som van deze vier belangrijkste bestanddelen van het lichaam de 100 % benaderde, was mede een aanwijzing voor de nauwkeurigheid van de analytische methode.

Alle gegevens betreffende water en electrolyten werden gecorrigeerd voor vet en uitgedrukt als mEq/kg vetvrij, nat weefsel. Hiernaast kan ook nog gecorrigeerd worden voor het watergehalte, waarbij de gegevens gewoonlijk uitgedrukt worden als mEq/100 g vetvrij, droog weefsel. Aangezien het watergehalte van de verschillende groepen niet essentieel verschillend was, werd dit hier niet gedaan.

## CHEMISCHE BEPALINGEN

Het watergehalte van karkas, spier en huid werd vastgesteld met behulp van het gewichtsverlies na drogen bij 100—105 °C gedurende meer dan 48 uur. Het vetgehalte werd bepaald met behulp van het gewichtsverlies na extractie met gelijke delen aether en petroleum-aether in een Soxhlet apparaat. Vetbepaling van het gehele karkas geschiedde bij ieder dier afzonderlijk. Van spier en huid werd per experiment het vetgehalte van 4—6 monsters bepaald. Het gemiddelde hiervan (circa 1 % voor spier en 4—9 % voor huid) werd voor correctie van alle monsters van het betreffende experiment gebruikt. Het asgehalte werd vastgesteld met behulp van het gewichtsverlies na verassing in een moffeloven bij 550 °C gedurende 24 uur. Stikstof werd bepaald volgens de micro-Kjeldahl methode.

Natrium en kalium werden bepaald met een vlamfotometer; voor weefselanalyses geschiedde dit na destructie met geconcentreerd zwavelzuur en perhydrol. Chloride werd potentiometrisch bepaald volgens de methode van Sanderson (1952); voor weefselanalyses werd hiertoe een 1 N $HNO_3$ extract (na 4 uur schudden) bereid. Bepaling van de alkalireserve vond plaats met behulp van het toestel van van Slyke, van de pH volgens Astrup e.a. (1960). Door uitschakeling van de nierfunctie van de ratten gedurende de laatste 4 uur voor de dood, waren de gemeten alkalireserve en pH steeds lager dan deze in werkelijkheid tijdens het leven bedroegen. Aangezien voorts een eventueel veranderde ademfrequentie gedurende de narcose tot veranderingen in de pH kan leiden, werd meer waarde gehecht aan de alkalireserve dan aan de pH als maat voor de extracellulaire alkalose.

Inuline werd bepaald met behulp van de modificatie volgens Higashi en Peters (1950) van de methode van Roe. Het plasma werd onteiwit met 8 % trichloorazijnzuur.

Alle bepalingen bij ratten werden in duplo uitgevoerd. Indien (bij karkasanalyse) het verschil tussen twee duplobepalingen meer dan 5 % bedroeg, werd de bepaling herhaald.

Bij de balansstudies werd de veneuze pH bepaald met behulp van een Radiometer pH meter. De titrabele aciditeit werd bepaald volgens Wrong en Davies (1959) met behulp van een Philips pH meter. De uitscheiding van waterstofionen in de urine werd berekend als de som van de uitscheiding van ammoniumionen en de titrabele aciditeit minus de uitscheiding van bicarbonaat (T.A. - $CO_2$). Bepaling van ureum in het bloed en ammoniak in de urine vond plaats volgens Conway-Lips, en van creatinine volgens de Vries en van Daatselaar (1956).

## BEREKENINGEN

In navolging van Cotlove (1954) werd voor de omrekening van het chloridegehalte in mEq/l plasma tot mEq/l extracellulair water gebruik gemaakt van een factor 1.10 (waarin zowel de Donnan factor, als een gemiddelde waarde voor het watergehalte van het plasma zijn opgenomen). Voor de kationen werd aangenomen, dat de combinatie van Donnan factor en watergehalte van het plasma gelijk was aan 1.0. Voor de omrekening van inuline werd een factor van 1.05 gebruikt.

Bij de berekening van de electrolytensamenstelling van het karkas werden de electrolyten in de voor analyse afgenomen hoeveelheid bloed verwaarloosd.

Bij die berekeningen, waarbij werd uitgegaan van het lichaamsgewicht, werd dit steeds gecorrigeerd voor de inhoud van de tractus digestivus.

Aangenomen werd, dat de extracellulaire ruimte en het extracellulaire water eenzelfde volume innemen. Voorts werd ervan uitgegaan, dat het intracellulaire natrium en kalium zich in osmotisch actieve vorm bevinden, d.w.z. in het intracellulaire water zijn opgelost.

De berekeningen werden bij elke rat volledig uitgevoerd. Eerst daarna vond berekening van de gemiddelde waarden van de groepen plaats.

## STATISTISCHE BEWERKING

Alle groepen ratten werden op aselecte wijze samengesteld.

Teneinde een indruk te krijgen over de volledigheid van de repletie met kalium, werden in een aantal experimenten de kaliumdeficiënte ratten vergeleken met dieren, die gedurende drie, zeven en tien dagen

met een kaliumzout waren gerepleerd. Aangezien het voor het doel van het onderzoek voldoende was de ongerepleerde met de volledig gerepleerde dieren te vergelijken, zijn in een aantal tabellen van Hoofdstuk VI slechts deze twee groepen (dag 0 en dag 10) statistisch bewerkt. Van alle groepen worden voorts de gemiddelde en uiterste waarden gegeven. In de figuren, waarin het verband tussen twee variabelen wordt getoond, wordt steeds van de gegevens van alle ratten van het betreffende experiment gebruik gemaakt.

Het onderzoek omvatte een groot aantal bepalingen. Het aantal waarnemingen van elke steekproef was echter klein, het aantal dieren per groep bedroeg als regel 6—8. Mede om niet afhankelijk te zijn van de vorm van de verdelingen, werden verdelingsvrije toetsen gebruikt, met name *a.* voor het vergelijken van twee (aselecte) steekproeven: de toets van Wilcoxon; *b.* voor het vergelijken van k (aselecte) steekproeven: de toets van Kruskal en Wallis; *c.* voor de bestudering van correlatie: de rangcorrelatietoets van Spearman (zie de Jonge, 1963).

# IV DE EXTRACELLULAIRE RUIMTE

## BEPALING VAN DE EXTRACELLULAIRE RUIMTE

De extracellulaire ruimte wordt gedefinieerd, als het volume ingenomen door dat gedeelte van het lichaamswater, dat zich buiten de cellen bevindt, met inbegrip van het water in bindweefsel. Het zogenaamde transcellulaire water (het vocht in de tractus digestivus, de liquor cerebrospinalis, het glasvocht van de ogen enz.) neemt een aparte plaats in en wordt niet tot het physiologisch actieve extracellulaire water gerekend (Edelman en Leibman, 1959).

Bij de verdeling van het lichaam in twee compartimenten, respectievelijk buiten en binnen de cellen gelegen, wordt een schematische vereenvoudiging toegepast, die nauwelijks met de werkelijkheid overeenkomt. Met name wordt hierbij onvoldoende rekening gehouden met de zeer heterogene aard van deze beide ruimten. Terwijl bij spierweefsel bij benadering wel een extracellulaire en een intracellulaire ruimte onderscheiden kunnen worden, is dit bijvoorbeeld bij vast bindweefsel en bot niet goed mogelijk. Sommigen geven er daarom de voorkeur aan om dergelijke weefsels nog als een apart derde compartiment te beschouwen (Manery, 1954).

Het extracellulaire volume is dan ook niet nauwkeurig te meten, maar kan slechts bij benadering worden bepaald met behulp van het verdelingsvolume van een substantie, die niet of nauwelijks in de cel aanwezig is of doordringt, en zich bovendien homogeen binnen de extracellulaire ruimte verdeelt. Een aantal stoffen is hiervoor in gebruik, die allen hun eigen bezwaren hebben (Swan e.a., 1954). In dit onderzoek werd voor dit doel gebruik gemaakt van chloride en inuline.

## DE CHLORIDERUIMTE

*Inleiding*

Bij de meting van de chlorideruimte wordt dus uitgegaan van de veronderstelling, dat het chloride in het lichaam zich niet of slechts in geringe mate intracellulair bevindt en homogeen verdeeld is. Dit gaat waarschijnlijk wel op voor spierweefsel, waarvan men aanneemt dat het chloride in intracellulair water slechts aanwezig is in de theoretische concentratie van het Donnan evenwicht, d.w.z. circa 3 % van de concentratie

in het plasma (Boyle en Conway, 1941; Adrian, 1960). Eckel e.a. (1959) toonden aan, dat de chlorideruimte van de spier van kaliumdeficiënte ratten vrijwel overeenkomt met de verdelingsruimte van toegediende raffinose, een sterk argument voor de opvatting, dat de chlorideruimte van de spier de werkelijke extracellulaire ruimte benadert. Voor de rest van het karkas is dit waarschijnlijk niet het geval. Vast bindweefsel bevat relatief meer chloride dan andere weefsels (Manery e.a., 1938). Zo kan de chlorideconcentratie in het bindweefselwater van de huid van de mens hoger zijn dan die van extracellulair water (Eisele en Eichelberger, 1945). Voorts bevindt zich chloride in bepaalde cellen, zoals erythrocyten, cellen van de lever (Cheek e.a., 1957), de maagwand en testes. Tenslotte bevat een gedeelte van het transcellulaire water chloride (maagsap, liquor cerebrospinalis). Men neemt met het oog hierop aan, dat de chlorideruimte groter is dan de werkelijke extracellulaire ruimte (Nichols e.a., 1953; Cheek e.a., 1957). Door Cheek werd aangetoond, dat 87 % van het chloridegehalte van het karkas van ratten (het chloride in het lumen van de tractus digestivus meegerekend) zich homogeen verdeeld in de extracellulaire ruimte bevindt.

Deze gegevens zijn verkregen bij onderzoek van normale mensen of proefdieren. Bij de beoordeling van de getallen, die bij de verschillende experimenten worden gevonden, zal men zich ook nog moeten afvragen, of deze bij kaliumdeficiëntie dezelfde betekenis hebben als in de normale toestand.

Veranderingen in het verdelingsvolume van chloride kunnen op directe of indirecte wijze worden berekend. Bij de eerste methode wordt uitgegaan van de door bepaling verkregen hoeveelheid chloride in het betreffende weefselmonster. Bij onze dierexperimenten werd hiervan gebruik gemaakt.

In die gevallen, waarin de bepaling van het weefselchloride niet mogelijk is, kan worden uitgegaan van een van de andere methoden voor bepaling van de verdelingsruimte van chloride, bijvoorbeeld met behulp van bromide. Veelal wordt echter bij balansonderzoek gebruik gemaakt van een geschatte extracellulaire ruimte, waarna veranderingen in de chloridebalans als maat dienen voor veranderingen van deze ruimte. Ter vergelijking van deze twee methoden werden in Hoofdstuk VII de gegevens van de dierexperimenten ook nog op deze wijze berekend.

*De indirecte berekening van de chlorideruimte*

Voor de berekening van de veranderingen in de extracellulaire ruimte uit veranderingen in de chloridebalans wordt doorgaans aangenomen, dat

1. het chloride volledig binnen de extracellulaire ruimte blijft en zich hierin homogeen verdeelt;

2. de extracellulaire ruimte een bepaald percentage van het (normale) lichaamsgewicht bedraagt (Elkinton en Danowski, 1955). Hiervoor wordt vaak 20 % van het lichaamsgewicht gekozen (Lavietes e.a., 1936; Cooke e.a., 1952). In Hoofdstuk VII wordt, behalve van een percentage van 20 %, ook nog van een van 27 % van het lichaamsgewicht uitgegaan.

Bij onze balansstudies werd aangenomen, dat de normale toestand aan het einde van de repletiefase bereikt was.

De berekening verliep dus als volgt:

$$E = \frac{E_2 \times [Cl]_{E_2} - Cl_B}{[Cl]_{E_1}}$$

Betekenis van de symbolen:

$E_1$ = extracellulaire ruimte vóór repletie in l.

$E_2$ = extracellulaire ruimte na repletie in l, = 20 % lichaamsgewicht aan het einde van de balans.

$[Cl]_{E1\,(2)}$ = chlorideconcentratie in extracellulair water in mEq/kg vóór (na) repletie.

$Cl_B$ = cumulatieve chloridebalans in mEq.

*De directe berekening van de chlorideruimte*

De chlorideruimte van een weefselmonster of het gehele karkas werd berekend door deling van de hoeveelheid chloride in het weefsel door de chlorideconcentratie in het extracellulaire water.

$$E_{Cl} = \frac{Cl_T \times 1000}{[Cl]_E}$$

waarin:

$E_{Cl}$ = g extracellulair water [1] per kg vetvrij, nat weefsel.

$Cl_T$ = mEq chloride per kg vetvrij, nat weefsel.

$[Cl]_E$ = chlorideconcentratie in extracellulair water in mEq/kg.

Voor het karkas geeft deze methode dus een waarde, die waarschijnlijk beduidend groter is dan de werkelijke extracellulaire ruimte. Voor de spier mag worden aangenomen, dat de chlorideruimte niet veel verschilt van de werkelijke extracellulaire ruimte.

[1] Berekend met behulp van de verdelingsruimte van chloride.

*Inleiding*

Bij gebruik van inuline voor de bepaling van de extracellulaire ruimte moet rekening worden gehouden met de snelle uitscheiding van deze substantie door de nieren. Het is op twee manieren mogelijk de plasmaconcentratie op peil te houden, nl.

1. door het geven van een constant infuus,
2. door het uitschakelen van de nierfunctie.

Voor de meting van de inulineruimte bij de mens wordt steeds van de eerste methode gebruik gemaakt. Bij ratten brengt deze het bezwaar van sterke beperking van de normale activiteit met zich mee. Daarom werd in dit onderzoek gebruik gemaakt van de tweede methode, waarbij uitscheiding van inuline door de nieren verhinderd werd door afbinding van de ureter en de vaatsteel.

Na het inspuiten van een eenmalige dosis inuline, na uitschakeling van de nierfunctie, daalt de concentratie ervan in het plasma aanvankelijk snel. Na een periode van snelle equilibratie, die een half tot twee uur duurt (Cotlove, 1954), treedt een zeker evenwicht in. Een constant niveau wordt hierbij evenwel niet bereikt, een langzame exponentiële daling van de concentratie blijft bestaan. Door Kruhøffer (1946) en door Nichols e.a. (1953) werd aangetoond, dat dit gedeeltelijk veroorzaakt wordt doordat inuline slechts langzaam in vast bindweefsel doordringt. Dit heeft tot gevolg dat aanvankelijk slechts een gedeelte van de extracellulaire ruimte wordt gemeten. De verdelingsruimte van inuline gaat eerst na vele uren (naar schatting 7—10 uur) de werkelijke extracellulaire ruimte benaderen. Omstreeks deze tijd zou derhalve een constant niveau te verwachten zijn.

Vervolgt men de inulineconcentratie in het plasma verder, dan blijkt de langzame daling echter onveranderd voort te gaan. Na meer dan 48 uur is de verdelingsruimte van inuline als regel zelfs groter geworden dan het totale watergehalte van het lichaam (Fig. 3).

Verschillende verklaringen voor het niet bereiken van een constant plasmaniveau van inuline kunnen worden overwogen:

1. toeneming van de werkelijke extracellulaire ruimte als gevolg van de uitschakeling van de nierfunctie (Finkenstaedt, 1952),
2. het doordringen van inuline in de cellen,
3. afbraak van inuline,
4. extrarenale uitscheiding (tractus digestivus).

Enkele van deze mogelijkheden werden door White en Rolf (1956, 1957) onderzocht. Zij toonden aan, dat nefrectomie hierbij geen rol kon

spelen, aangezien het geen verschil maakte of deze direct vóór het inspuiten van de inuline plaats vond dan wel 24 uur eerder. Een extracellulaire ruimte, die groter is dan het watergehalte van het lichaam is bovendien natuurlijk onmogelijk. Er waren wel een aantal aanwijzingen dat inuline door de cellen van het reticulo-endotheliaal systeem wordt opgenomen. Er was een zeer geringe afbraak. Er vond slechts een geringe uitscheiding van inuline door de darm plaats. Inuline in het darmlumen werd snel afgebroken.

Het zal duidelijk zijn, dat de verdelingsruimte van inuline aanvankelijk kleiner is dan de werkelijke extracellulaire ruimte, vervolgens na een aantal uren eerst gelijk, en daarna groter wordt dan de extracellulaire ruimte. Aangezien het onmogelijk is vast te stellen op welk moment deze

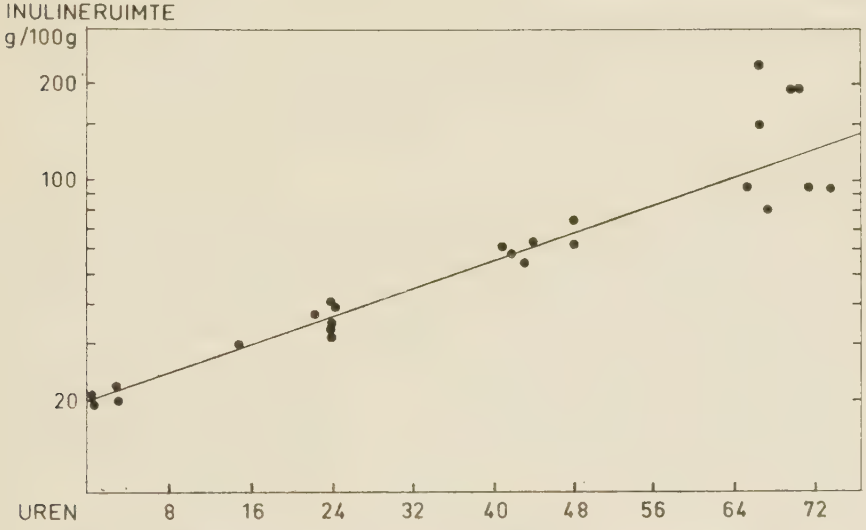


FIG. 3 Exponentiële toeneming van de inulineruimte van genefrectomeerde ratten in g per 100 g lichaamsgewicht na eenmalige toediening van inuline. De lijn is de berekende regressielijn (naar White, H. L. en Rolf, D., 1956).

laatste overgang plaats vindt, is het ook niet mogelijk om met behulp van inuline de extracellulaire ruimte nauwkeurig te meten. De inulineruimte zal, indien het experiment minder dan zes uur duurt, waarschijnlijk kleiner zijn dan de werkelijke extracellulaire ruimte (Nichols e.a., 1953; Cotlove, 1954).

Bij een deel van onze experimenten was het de bedoeling, om het effect van inspuiting van electrolyten enkele uren na uitschakeling van de nierfunctie te meten. Als maat voor de inulineruimte werd derhalve gekozen de verdelingsruimte 3 uur na toediening van een eenmalige dosis. De aldus bepaalde inulineruimte is dus zeker kleiner dan de werkelijke extracellulaire ruimte.

Er wordt hier nogmaals op gewezen, dat bij de gevonden waarden het transcellulaire water van de tractus digestivus geen rol speelde, aangezien dit werd verwijderd, en het gewicht ervan werd afgetrokken van het lichaamsgewicht van de rat.

*De berekening van de inulineruimte*

De inulineruimte werd berekend, door deling van de toegediende hoeveelheid inuline door de inulineconcentratie in het extracellulaire water 3 uur na inspuiting (het gemiddelde van de concentratie na 2 en 4 uur).

$$E_{In} = \frac{In \times 1000}{[In]_E}$$

waarin:

$E_{In}$ = g extracellulair water [1] per kg vetvrij, nat weefsel.

In = toegediende hoeveelheid inuline in mg per kg vetvrije rat.

$[In]_E$ = inulineconcentratie in extracellulair water in mg/g.

*De inulineruimte bij kaliumdeficiëntie*

In het begin van het onderzoek werd in enkele voorbereidende experimenten (p en q) een aantal bepalingen van de inulineruimte bij kaliumdeficiënte en controledieren verricht. Hierbij viel op, dat de inulineruimte van kaliumdeficiënte dieren groter was dan die van de controledieren, en voorts dat het procentuele verschil met de tijd toenam (Fig. 4).

Als verklaring van dit laatste werd gedacht aan een artefact. Het is bekend, dat grote moleculen, zoals plasma-eiwitten, P.V.P. en ook erythrocyten, via een oedemateuze darmwand in verhoogde mate in het darmlumen terecht kunnen komen (Hayter e.a., 1962).

Vergelijking van de gemiddelde chloride- en inulineruimte bij de verschillende experimenten (Hoofdstuk VII) wees echter uit, dat de verhouding tussen deze verdelingsruimten bij de kaliumdeficiënte dieren vrijwel constant was (Fig. 19). Indien er dus verlies van inuline in de tractus digestivus plaats vond, dan was de invloed van dit verlies op het moment van de bepaling (2 en 4 uur na inspuiting van de inuline) blijkbaar nog gering. Bij langdurige experimenten zal wel rekening moeten worden gehouden met de mogelijkheid van een dergelijk verlies.

## BEREKENING VAN DE SAMENSTELLING VAN DE INTRACELLULAIRE RUIMTE

Om verschillende redenen (zie Hoofdstuk VII) werd slechts van de spier de intracellulaire electrolytensamenstelling berekend. Hierbij werd van

[1] Berekend met behulp van de verdelingsruimte van inuline.

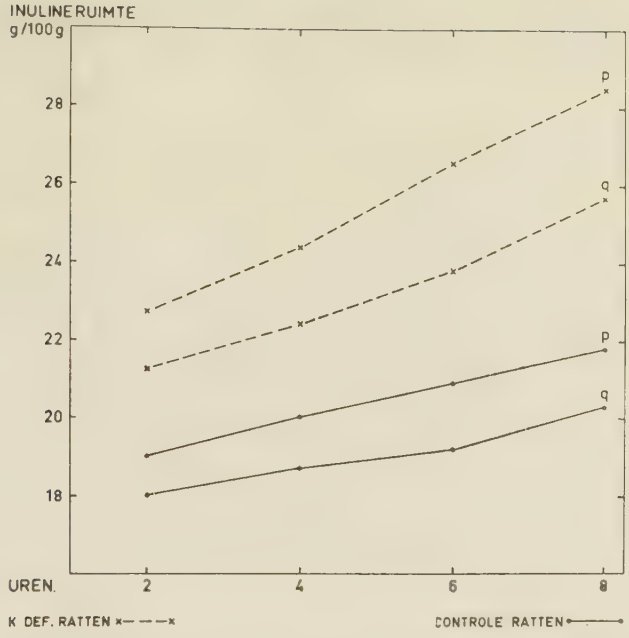


FIG. 4 Toeneming van de inulineruimte van genefrectomeerde kaliumdeficiënte en controleratten in g per 100 g lichaamsgewicht na eenmalige toediening van inuline. Elk punt is de gemiddelde waarde van een groep van acht ratten. Gegevens verkregen bij twee voorbereidende experimenten p en q.

de verdelingsruimte van chloride uitgegaan. Een voorbeeld van de berekening van de intracellulaire natriumconcentratie van de spier wordt hierbij gegeven:

$$E_{Cl} = \frac{Cl_T \times 1000}{[Cl]_E}$$

$$Na_E = E_{Cl} \times [Na]_E$$

$$Na_I = Na_T - Na_E$$

Betekenis van de symbolen:

$E_{Cl}$ = chlorideruimte = g extracellulair water [1] per kg vvn [2] weefsel.
$Cl_T$ = mEq chloride per kg vvn [2] weefsel.
$Na_T$ = mEq natrium per kg vvn [2] weefsel.
$Na_E$ = mEq extracellulair natrium per kg vvn [2] weefsel.
$Na_I$ = mEq intracellulair natrium per kg vvn [2] weefsel.
$[Cl]_E$ = chlorideconcentratie in extracellulair water, mEq/kg.
$[Na]_E$ = natriumconcentratie in extracellulair water, mEq/kg.

[1] Berekend met behulp van de verdelingsruimte van chloride.
[2] vvn = vetvrij, nat.

# V BALANSSTUDIES BIJ DE MENS

## INLEIDING

Bij vier patiënten met ernstige kaliumdeficiëntie werden balansstudies verricht tijdens de aanvulling van het kaliumtekort. Twee patiënten leden aan anorexia nervosa. Bij patiënte 1 bestond er behalve een kaliumdeficiëntie ook een zeer uitgesproken metabole alkalose, terwijl dit bij patiënte 2 niet het geval was. Nagegaan werd in hoeverre er bij deze patiënten ook een chloridetekort bestond, en voorts of de cumulatieve chloridebalans in overeenstemming was met de veranderingen in de grootte van de extracellulaire ruimte. De twee andere patiënten (3 en 4) leden aan primair hyperaldosteronisme. Bij hen werd onderzocht of toediening van chloride tijdens repletie met kalium noodzakelijk was om de extracellulaire alkalose op te heffen, en om de kaliumdeficiëntie volledig te corrigeren.

De gebruikte methoden werden in Hoofdstuk III beschreven. Behalve van patiënte 1, waarbij dieet en supplementen dagelijks wisselden, worden de gegevens over natrium-, kalium- en chloridegehalte van de verschillende basisdiëten, en de samenstelling van de supplementen, in Tabel V vermeld. Bij de berekening van de chlorideruimte werd hier steeds aangenomen, dat de extracellulaire ruimte aan het einde van de balansstudie 20 % van het lichaamsgewicht bedroeg.

TABEL V

*Balansstudies bij patiënten met kaliumdeficiëntie. Gegevens over natrium-, kalium- en chloridegehalte van het dieet en de samenstelling van de supplementen* [1]

| | periode | duur | basisdieet | | | supplement | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Na | K | Cl | | |
| | | *dagen* | *mEq/24 u.* | *mEq/24 u.* | *mEq/24 u.* | *mEq/24 u.* | |
| pat$^{e}$ 2 | — | 5 | 61 | 38 | 55 | KCl | 96 |
| pat$^{e}$ 3 | controle | 4 | 14 | 41 | 18 | — | |
| | I a | 8 | 14 | 41 | 18 | K citraat | 102 |
| | b | 5 | 14 | 41 | 18 | K citraat | 153 |
| | II a | 4 | 14 | 41 | 18 | KCl | 153 |
| | b | 2 | 14 | 41 | 18 | KCl | 102 |
| pat$^{e}$ 4 | controle | 4 | 12 | 45 | 18 | — | |
| | I | 12 | 12 | 45 | 18 | $KHCO_3$ | 150 |
| | II | 8 | 12 | 45 | 18 | KCl | 150 |

[1] Dieet en supplementen bij pat$^{e}$ 1 wisselden dagelijks.

## PATIËNTEN MET ANOREXIA NERVOSA: REPLETIE MET KALIUMCHLORIDE

*Patiënte 1*

Deze ongehuwde vrouw van 36 jaar werd opgenomen met sterke kaliumdeficiëntie na een periode van heftig braken.

Zij was reeds 8 jaar bij ons bekend wegens kaliumdeficiëntie door misbruik van laxantia en braken bij anorexia nervosa. In deze periode werd zij vijf maal in onze afdeling opgenomen. De laatste jaren was er tevens renaal kaliumverlies ontstaan. Om een primair hyperaldosteronisme uit te sluiten, vond tijdens de vierde opname een chirurgische bijnierexploratie plaats. Bij inspectie leken beide bijnieren normaal. De rechter bijnier werd toch verwijderd. Deze woog 7 g en toonde patholoog-anatomisch geen afwijkingen. Een biopsie uit de rechter nier toonde het beeld van chronische pyelonefritis, ofschoon er nooit een urineweginfectie had bestaan.

Bij een balansstudie tijdens de vijfde opname (de Graeff en Schuurs, 1960) bleek de chloridebalans sterk positief te zijn. Er werd 1570 mEq chloride in 22 dagen geretineerd, terwijl het serumchloride steeg van 72 tot 102 mEq/l. Hieruit kon worden berekend, dat de chlorideruimte in deze periode 16,9 l groter was geworden, terwijl het lichaamsgewicht aan het begin en einde van deze studie even groot was, nl. 36 kg. Het is uiteraard uitgesloten, dat ook de extracellulaire ruimte dusdanig was toegenomen. Een deel van het geretineerde chloride moest zich derhalve niet homogeen in de extracellulaire ruimte verdeeld hebben, of binnen de intracellulaire ruimte zijn terechtgekomen, tenzij patiënte gedurende deze balans door heimelijk braken chloride verloren had.

Patiënte werd voor de zesde maal, na een langdurige periode van frequent braken, in een bijzonder slechte toestand opgenomen. Zij was suf en maakte een sterk uitgedroogde indruk.

Het lichamelijk onderzoek leverde verder geen bijzonderheden op. De bloeddruk bedroeg 90/70 mmHg. De veneuze druk was niet verhoogd. Er waren geen oedemen. Het gewicht bedroeg circa 33 kg bij een lengte van 1,60 m.

Bij het laboratoriumonderzoek werd een normochrome anaemie gevonden met een haemoglobinegehalte van het bloed van 9,1 g/100 ml. In de urine werd een spoor eiwit gevonden, het sediment toonde geen afwijkingen. De banale kweek uit de urine bleef steriel. De creatinineklaring was sterk verlaagd en bedroeg de eerste dag 6 ml/min. Er bestond een zeer sterke hypokaliaemische hypochloraemische alkalose met de volgende serumwaarden: K 2,2, Cl 32 en alkalireserve 58 mEq/l (Tabel VI). Deze extreme veranderingen werden door herhaalde bepalingen bevestigd, terwijl ook het verdere beloop van de bloedchemie hiermede in overeenstemming was. Het electrocardiogram toonde tekenen van hypokaliaemie.

Bij de therapie werd o.a. gebruik gemaakt van intraveneuze toediening van kaliumchloride, natriumchloride en ammoniumchloride. Met het oog op de vroegere ervaringen werden tijdens de hier te beschrijven korte balansstudie alle mogelijke voorzorgen genomen om braken zonder ons medeweten te voorkomen. Gedurende de eerste vier dagen werden alle electrolyten intraveneus toegediend. De patiënte bleef dag en nacht aan het infuus. Hierdoor kon zij het bed niet verlaten en was heimelijk braken uitgesloten. Zij defaeceerde gedurende deze dagen niet.

TABEL VI

*Patiënte 1, 36 jaar, met anorexia nervosa en kaliumdeficiëntie. Balansstudie tijdens reple*

| dag | gewicht | opneming | | | urine | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Na | K | Cl | vol. | Na | K | Cl | creat. |
| | *kg* | *mEq/ 24 u.* | *mEq/ 24 u.* | *mEq/ 24 u.* | *ml/ 24 u.* | *mEq/ 24 u.* | *mEq/ 24 u.* | *mEq/ 24 u.* | *mg/ 24 u.* |
| 1 | 33,3 [2] | 78 | 80 | 263 | 845 | 18 | 50 | 8 | 480 |
| 2 | | 78 | 160 | 343 | 1625 | 23 | 80 | 16 | 504 |
| 3 | | 156 | 107 | 263 | 1880 | 25 | 59 | 24 | 969 |
| 4 | | 99 | 128 | 227 | 2005 | 49 | 29 | 26 | 770 |
| 5 | 36,3 | | | | | | | | |

[1] Patiënte defaeceerde niet gedurende de balansstudie.
[2] Gewicht op dag 1 berekend uit de vochtbalans en het gewicht op dag 5.

Het herstel was opmerkelijk snel. Vanaf de vijfde dag kon het voedsel reeds per os worden gegeven. De creatinineklaring bedroeg op deze dag circa 15 ml/min. Manifeste oedemen traden tijdens de repletiefase niet op. De centrale veneuze druk bleef steeds normaal. De afwijkingen op het electrocardiogram verdwenen in enkele dagen.

Helaas was het pas aan het eind van de vijfde dag mogelijk de patiënte te wegen. Zij woog toen 36,3 kg. Zowel de vochtbalans als de veranderingen in het haemoglobinegehalte van het bloed maken het waarschijnlijk, dat zij gedurende deze periode omstreeks 3 kg in gewicht was aangekomen. De patiënte retineerde in veertien dagen circa 600 mEq kalium. Het kaliumdeficit bij opneming bedroeg derhalve ongeveer 18 mEq/kg lichaamsgewicht.

Het balansonderzoek vond plaats gedurende de eerste vier dagen van de opneming.

RESULTATEN (Tabellen VI en VII, Fig. 5):

*Kalium en natrium.* Het serumkalium steeg in 4 dagen van 2,2 tot 3,5 mEq/l. Het serumnatrium steeg van 130 tot 135 mEq/l. Er werden in deze periode 257 mEq kalium en 296 mEq natrium geretineerd.
*Chloride en alkalireserve.* Het serumchloride steeg met 52 mEq/l (32—84 mEq/l). Tegelijk hiermee daalde de alkalireserve in geringere mate met 30 mEq/l (58—28 mEq/l). Er werd 1022 mEq chloride geretineerd.
*De extracellulaire ruimte.* Het was niet mogelijk om met behulp van de cumulatieve chloridebalans veranderingen in de extracellulaire ruimte te berekenen, aangezien op deze wijze een negatief getal (— 10,0 l) voor de chlorideruimte aan het begin van de balansperiode zou worden ge-

*met kaliumchloride. Gegevens over bloedchemie, opneming en uitscheiding van electrolyten* [1].

| serum | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Na | K | Cl | tot. $CO_2$ | pH | Ca | P | ureum | creat. | eiwit | Hb |
| *mEq/ l* | *mEq/ l* | *mEq/ l* | *mEq/ l* | | *mg/ 100 ml* | *mg/ 100 ml* | *mg/ 100 ml* | *mg/ 100 ml* | *g/ 100 ml* | *g/ 100 ml* |
| 130 | 2,2 | 32 | 58 | | 8,9 | 9,5 | 192 | 5,8 | | 9,3 |
| 126 | 2,2 | 48 | 55 | 7,58 | | | 177 | | | 7,8 |
| 132 | 3,5 | 65 | 36 | | | | 172 | | 7,4 | |
| 134 | 3,6 | 79 | 31 | | 8,4 | 2,7 | 139 | 3,6 | 6,6 | 7,5 |
| 135 | 3,5 | 84 | 28 | 7,48 | | | 105 | | | 7,5 |

vonden. Dit wijst er reeds op, dat een gedeelte van het geretineerde chloride zich niet homogeen in de extracellulaire ruimte verdeelde, of binnen de intracellulaire ruimte terechtkwam.

Indien men aanneemt, dat de stijging van het lichaamsgewicht met circa 3 kg tijdens deze paar dagen alleen berust op een toeneming van de extracellulaire ruimte, kan men hoogstens 600 van de 1022 mEq chloride verantwoorden.

## SAMENVATTING (Patiënte 1)

Er bestond bij deze patiënte een sterke kaliumdeficiëntie van circa 18 mEq/kg lichaamsgewicht. Bovendien was zij uitgedroogd en bestond er een uitgesproken extracellulaire alkalose. Deze ging gepaard met een groot chloride-deficit. Men moet aannemen, dat een gedeelte van het bij de repletie geretineerde chloride zich niet homogeen in de extracellulaire ruimte verdeelde, of binnen de intracellulaire ruimte terechtkwam.

TABEL VII

*Patiënte 1, 36 jaar, met anorexia nervosa en kaliumdeficiëntie. Balansstudie tijdens repletie met kaliumchloride. Cumulatieve balansen van natrium, kalium en chloride. Verandering in (indirect berekende) chlorideruimte en gewicht.*

| cum. balans | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Na | K | Cl | Δ E [1] | Δ gewicht [2] |
| *mEq* | *mEq* | *mEq* | *l* | *kg* |
| + 296 | + 257 | + 1022 | + 17,3 | + 3 |

[1] Verandering in de (indirect berekende) chlorideruimte, uitgaande van een extracellulaire ruimte aan het einde van de balansstudie van 20 % van het lichaamsgewicht.

[2] De verandering van het gewicht werd berekend uit de vochtbalans.

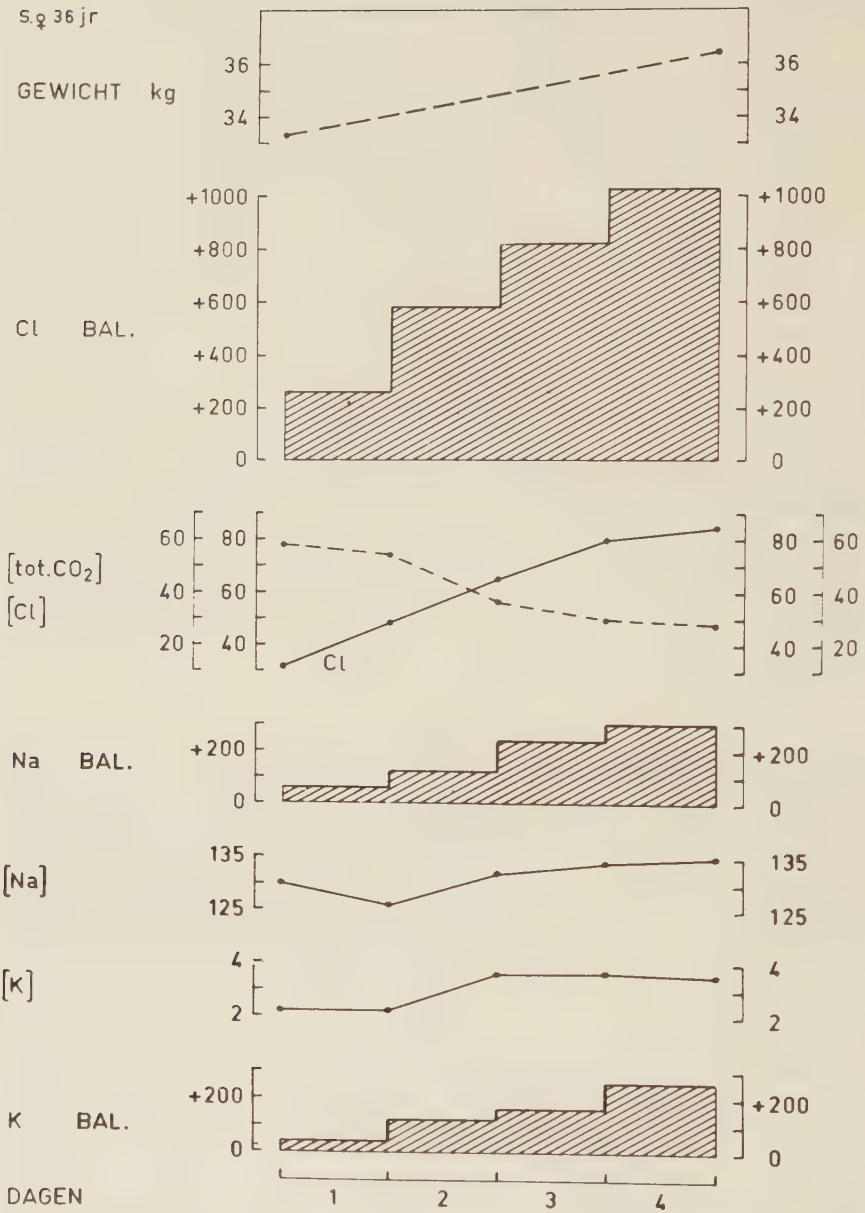


FIG. 5 Patiënte 1, 36 jaar, met anorexia nervosa en kaliumdeficiëntie. Balansstudie gedurende 4 dagen tijdens repletie met kaliumchloride.
[tot. $CO_2$], [Cl], [Na] en [K] zijn alkalireserve, chloride-, natrium en kaliumgehalte van het serum in mEq/l. Cl, Na en K bal. zijn cumulatieve balansen van chloride, natrium en kalium in mEq.

*Patiënte 2*

Deze ongehuwde vrouw van 22 jaar werd opgenomen wegens langdurige hypokaliaemie.

Zij was reeds enkele jaren bekend onder de diagnose anorexia nervosa. Drie jaar tevoren werd tijdens een opneming wegens sterke vermagering reeds een serumkalium van 2,5 mEq/l gevonden. Hoewel het gewicht sindsdien 8 kg was gestegen, bleef de hypokaliaemie, ondanks het voorschrijven van supplementen van kaliumchloride, bestaan. Patiënte ontkende, dat zij laxantia gebruikte, maar gaf wel toe regelmatig te braken. De uitscheiding van kalium in de urine was steeds laag (minder dan 5 mEq/24 u.), hetgeen op een extrarenale oorzaak van de kaliumdepletie wijst. Patiënte had weinig klachten en kon steeds haar werk als verkoopster zonder bezwaar verrichten.

Lichamelijk onderzoek van de magere, overigens gezond uitziende, jonge vrouw leverde geen afwijkingen op. Het gewicht was 45, 3 kg, de lengte 1,66 m. De bloeddruk bedroeg 105/65 mmHg. De peesreflexen en de spierkracht waren normaal. Er bestond geen oedeem.

Bij laboratoriumonderzoek werden in het bloedbeeld geen afwijkingen gevonden. De urine bevatte geen eiwit; het sediment toonde geen afwijkingen. De creatinineklaring bedroeg 120 ml/min. Er bestond een duidelijke hypokaliaemie (omstreeks 2,8 mEq/l) zonder alkalose. Het electrocardiogram toonde lage T toppen en was verenigbaar met een hypokaliaemie. Röntgenonderzoek van thorax en nieren leverde geen afwijkingen op.

TABEL VIII

*Patiënte 2, 22 jaar, met anorexia nervosa en kaliumdeficiëntie. Balansstudie tijdens repletie met kaliumchloride. Gegevens over bloedchemie, opneming en uitscheiding van electrolyten* [1].

| | | urine | | | | | serum | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| dag | gewicht | vol. | Na | K | Cl | creat. | Na | K | Cl | tot. $CO_2$ | pH | ureum | creat. |
| | *kg* | *ml/ 24 u.* | *mEq/ 24 u.* | *mEq/ 24 u.* | *mEq/ 24 u.* | *mg/ 24 u.* | *mEq/ l* | *mEq/ l* | *mEq/ l* | *mEq/ l* | | *mg/ 100 ml* | *mg/ 100 ml* |
| 0 | 45,3 | | | | | | 140 | 2,7 | 101 | 28 | | 10 | 0,72 |
| 1 | 45,3 | 855 | 119 | 4 | 76 | 987 | 141 | 3,1 | 104 | 29 | 7,45 | | |
| 2 | 46,2 | 1920 | 197 | 9 | 176 | 1003 | | | | | | | |
| 3 | 46,1 | 2040 | 210 | 21 | 213 | 955 | 139 | 4,4 | 107 | 25 | 7,41 | 11 | 0,69 |
| 4 | 45,9 | 2665 | 231 | 104 | 298 | 991 | | | | | | | |
| 5 | 45,0 | 1985 | 68 | 124 | 154 | 993 | | 5,5 | | | | | |
| 6 | 44,8 | | | | | | 141 | 6,8 | 102 | 28 | 7,41 | 23 | 0,80 |
| 7 | | | | | | | 140 | 4,8 | 100 | 26 | | | |

[1] Per dag werd toegediend Na 61 mEq, K 134 mEq, Cl 151 mEq.
Op dag 1 werd door een misverstand 400 ml NaCl 0,9 % toegediend. De opneming bedroeg toen Na 122 mEq, K 134 mEq en Cl 212 mEq.
De faeces bevatte per 24 u. Na 1 mEq, K 7 mEq en Cl 1 mEq.

Er werd een balansstudie verricht, waarbij gedurende vijf dagen een zouthoudend dieet (Tabel V) werd gegeven, waaraan dagelijks intraveneus een supplement van 96 mEq kaliumchloride in glucose 5 % werd toegevoegd. De intraveneuze toediening werd weer gekozen om door immobilisatie zoveel mogelijk heimelijk braken tijdens de balansstudie te voorkomen. Problemen deden zich in dit opzicht echter niet voor.

RESULTATEN (Tabel VIII en IX, Fig. 6):

*Kalium en natrium.* Het serumkalium steeg in 5 dagen van 3,1 tot 6,8 mEq/l. Het serumnatrium veranderde vrijwel niet. Patiënte retineerde 373 mEq kalium (circa 8 mEq/kg lichaamsgewicht), en verloor 464 mEq natrium.
*Chloride en alkalireserve.* Het serumchloride en de alkalireserve veranderden vrijwel niet. Tijdens de repletie was de cumulatieve chloridebalans — 106 mEq.
*De extracellulaire ruimte.* Tijdens de balansperiode nam de indirect berekende chlorideruimte van 9,8 tot 9,0 l (dus met 0,8 l) af. Het lichaamsgewicht daalde met 0,5 kg.

TABEL IX

*Patiënte 2, 22 jaar, met anorexia nervosa en kaliumdeficiëntie. Balansstudie tijdens repletie met kaliumchloride. Cumulatieve balansen van natrium, kalium en chloride. Verandering in (indirect berekende) chlorideruimte en gewicht.*

| cum. balans | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Na | K | Cl | Δ E [1] | Δ gewicht |
| *mEq* | *mEq* | *mEq* | *l* | *kg* |
| — 464 | + 373 | — 106 | — 0,8 | — 0,5 |

[1] Verandering in de (indirect berekende) chlorideruimte, uitgaande van een extracellulaire ruimte aan het einde van de balansstudie van 20 % van het lichaamsgewicht.

SAMENVATTING (Patiënte 2)

Er bestond bij deze patiënte een matige kaliumdeficiëntie van ongeveer 8 mEq/kg lichaamsgewicht, die in korte tijd kon worden opgeheven. De kaliumdeficiëntie ging niet met extracellulaire alkalose gepaard. Er bestond geen chloride-deficit. De verandering van het lichaamsgewicht kwam vrijwel overeen met de berekende verandering van de chlorideruimte.

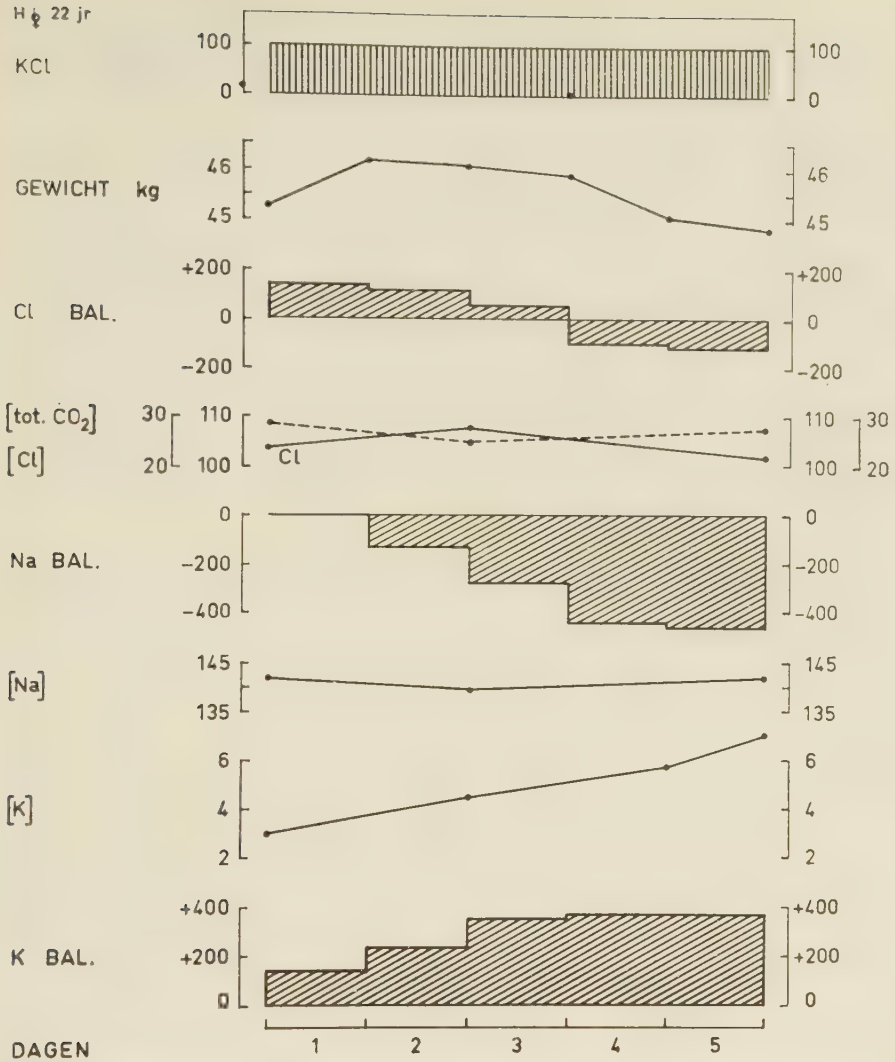


FIG. 6 Patiënte 2, 22 jaar, met anorexia nervosa en kaliumdeficiëntie. Balansstudie gedurende 5 dagen tijdens repletie met kaliumchloride.
[tot. $CO_2$], [Cl], [Na] en [K] zijn alkalireserve, chloride-, natrium- en kaliumgehalte van het serum in mEq/l. Cl, Na en K bal. zijn cumulatieve balansen van chloride, natrium en kalium in mEq. Supplement kaliumchloride in mM.

## PATIËNTEN MET PRIMAIR HYPERALDOSTERONISME: REPLETIE MET VERSCHILLENDE KALIUMZOUTEN

*Patiënte 3*

Deze gehuwde vrouw van 45 jaar werd naar ons verwezen wegens verdenking op primair hyperaldosteronisme.

Ongeveer 12 jaar tevoren was bij haar een hypertensie vastgesteld. Sindsdien was zij met reserpine behandeld. Enkele weken vóór opname werden electrocardiografische aanwijzingen voor hypokaliaemie gevonden. Patiënte klaagde niet over dorst of polyurie. In de familie kwam geen hypertensie voor.

Bij lichamelijk onderzoek maakte de vrouw geen zieke indruk. De schildklier was in geringe mate vergroot. De milt was palpabel. De bloeddruk bedroeg 220/110 mmHg. De spierkracht en de peesreflexen waren normaal. Het lichaamsgewicht bedroeg 47,1 kg bij een lengte van 1,60 m.

Bij laboratoriumonderzoek werd een licht hypochrome anaemie gevonden met een Hb van 11,0 g %. De urine bevatte een spoor eiwit; het sediment toonde geen afwijkingen. De creatinineklaring bedroeg 76 ml/min. Er bestond een ernstige hypokaliaemie, met waarden omstreeks 1,8 mEq/l. De alkalireserve was matig verhoogd, het serumchloride was laag normaal en het serumnatrium was verhoogd (Tabel X). Het electrocardiogram toonde afwijkingen, die verenigbaar waren met hypokaliaemie. Bij röntgenonderzoek van de thorax werd een iets naar links vergroot hart gezien. Het intraveneuze pyelogram leverde geen afwijkingen op. Bij retroperitoneale luchtinsuffiatie werd een abnormale beschaduwing boven de linker nier gevonden. Bij operatie werd de linker bijnier, die een adenoom bevatte, verwijderd. Het serumkalium is sedertdien steeds normaal gebleven, ofschoon de bloeddruk verhoogd bleef.

TABEL X

*Patiënte 3, 45 jaar, met primair hyperaldosteronisme. Balansstudie tijdens repletie met achtereenvolg*

| periode | dag | gewicht | urine | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | vol. | Na | K | Cl | $NH_4$ |
| | | *kg* | *ml/ 24 u.* | *mEq/ 24 u.* | *mEq/ 24 u.* | *mEq/ 24 u.* | *mEq/ 24 u.* |
| controle | 1 | 47,1 | 1360 | 23 | 20 | 26 | 47 |
| | 2 | 47,3 | 1605 | 33 | 23 | 26 | 44 |
| | 3 | 47,2 | 1635 | 30 | 23 | 26 | 47 |
| | 4 | 47,3 | 1680 | 25 | 33 | 37 | 47 |
| I (kaliumcitraat) | 5 | 47,1 | 1500 | 55 | 61 | 29 | 17 |
| | 6 | 47,1 | 1620 | 66 | 97 | 24 | 12 |
| | 7 | 47,2 | 1670 | 71 | 118 | 39 | 9 |
| | 8 | 47,0 | 1675 | 50 | 113 | 30 | 6 |
| | 9 | 47,1 | 1560 | 34 | 128 | 14 | 9 |
| | 10 | 46,9 | 1540 | 26 | 124 | 12 | 6 |
| | 11 | 46,9 | 1475 | 17 | 128 | 9 | 6 |
| | 12 | 46,8 | 1400 | 12 | 122 | 7 | 6 |
| | 13 | 47,1 | 1240 | 12 | 133 | 6 | 3 |
| | 14 | 47,1 | 1740 | 22 | 194 | 14 | 3 |
| | 15 | 47,0 | 1550 | 21 | 188 | 12 | 3 |
| | 16 | 47,2 | 1685 | 22 | 180 | 11 | 3 |
| | 17 | 47,0 | 1645 | 26 | 172 | 9 | 6 |
| II (kaliumchloride) | 18 | 47,1 | 1180 | 22 | 92 | 14 | 6 |
| | 19 | 47,5 | 1120 | 41 | 98 | 49 | 6 |
| | 20 | 47,8 | 1560 | 41 | 112 | 116 | 9 |
| | 21 | 48,1 | 1630 | 46 | 179 | 160 | 17 |
| | 22 | 47,9 | 2040 | 44 | 167 | 153 | 23 |
| | 23 | 47,2 | 1960 | 77 | 157 | 186 | 30 |
| | 24 | 46,4 | | | | | |

[1] Voor Na, K en Cl in dieet en supplementen zie Tabel V.
De faeces bevatte in de controleperiode en periode I Na 1 mEq/24 u., K 5 mEq/24 u., Cl 1 mEq/24 u.
In periode II Na 1 mEq/24 u., K 8 mEq/24 u., Cl 1 mEq/24 u.

[2] Geschatte waarden.

Prae-operatief vond een balansstudie plaats, waarbij aan een natrium- en chloride-arm basisdieet achtereenvolgens een supplement van kaliumcitraat en kaliumchloride werd toegevoegd (Tabel V, blz. 34).

RESULTATEN (Tabel X en XI, Fig. 7. De periodes I en II zijn bij de bespreking niet in hun onderdelen gesplitst):

*Kalium en natrium.* Het serumkalium steeg niet boven de 2,4 mEq/l gedurende de gehele controle- en kaliumcitraatperiode (periode I). Tijdens toediening van kaliumchloride (periode II) volgde echter een snelle stijging tot 4,3 mEq/l. Het serumnatrium bleef in periode I verhoogd (boven de 145 mEq/l). In periode II volgde een daling tot normale waarden.

Tijdens de controleperiode bedroeg de kaliumbalans + 45 mEq en de natriumbalans — 59 mEq. Tijdens de toediening van kaliumcitraat

*aliumcitraat en kaliumchloride. Gegevens over bloedchemie en uitscheiding van electrolyten* [1].

| | | | serum | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| T.A.-$CO_2$ | pH | creat. | Na | K | Cl | tot. $CO_2$ | pH | creat. |
| *mEq/ 24 u.* | | *mg/ 24 u.* | *mEq/ l* | *mEq/ l* | *mEq/ l* | *mEq/ l* | | *mg/ 100 ml* |
| + 6 | 6,6 | 1178 | | | | | | |
| + 5 | 6,4 | 1146 | 154 | 1,8 | 85 | 36 | 7,45 | 1,0 |
| + 5 | 6,6 | 1167 | | | | | | |
| + 6 | 6,6 | 1234 | | | | | | |
| — 57 | 7,2 | 1164 | 150 | 1,8 | 82 | 40 | 7,42 | 0,9 |
| — 62 | 7,2 | 1245 | | | | | | |
| — 79 | 7,5 | 1175 | 153 | 2,2 | 88 | 38 | 7,40 | 0,9 |
| — 70 [2] | 7,4 | 1125 | | | | | | |
| — 60 | 7,5 | 1100 | 150 | 2,2 | 86 | 34 | 7,40 | 1,1 |
| — 55 | 7,4 | 1155 | | | | | | |
| — 51 | 7,4 | 1092 | | | | | | |
| — 44 | 7,4 | 1106 | 150 | 2,4 | 84 | 35 | 7,39 | 1,1 |
| — 90 [2] | 7,6 | 967 | | | | | | |
| — 98 | 7,7 | 1204 | | | | | | |
| — 96 | 7,6 | 1138 | 151 | 2,4 | 88 | 33 | 7,39 | 1,2 |
| — 92 | 7,6 | 1237 | | | | | | |
| — 101 | 7,7 | 1206 | 146 | 2,3 | 88 | 33 | 7,41 | 1,1 |
| — 33 | 7,4 | 1180 | | | | | | |
| — 22 | 7,2 | 1109 | 142 | 3,1 | 97 | 26 | 7,38 | 1,1 |
| — 8 | 6,8 | 1217 | | | | | | |
| + 8 | 6,2 | 1255 | | | | | | |
| + 20 | 5,5 | 1244 | 139 | 4,3 | 101 | 22 | 7,27 | 1,3 |
| + 17 | 5,5 | 1272 | | 3,7 | | | | |
| | | | 141 | 3,5 | 101 | | 7,27 | 1,2 |

TABEL XI

*Patiënte 3, 45 jaar, met primair hyperaldosteronisme. Balansstudie tijdens repletie met achtereenvolgens kaliumcitraat en kaliumchloride. Cumulatieve balansen van natrium, kalium en chloride. Cumulatieve waterstofionenbalans. Veranderingen in (indirect berekende) chlorideruimte en gewicht.*

| periode | cum. balans Na | K | Cl | Δ H [1] | Δ E [2] | Δ gewicht |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | *mEq* | *mEq* | *mEq* | *mEq* | *l* | *kg* |
| controle | — 59 | + 45 | — 47 | | — 0,1 | 0 |
| I (kaliumcitraat) | — 265 | + 291 | + 5 | — 39 | — 0,6 | 0 |
| II (kaliumchloride) | — 204 | + 238 | + 264 | + 259 | + 1,4 | — 0,7 |
| totaal | — 528 | + 574 | + 222 | + 220 | + 0,7 | — 0,7 |

[1] Cumulatieve waterstofionenbalans, uitgaande van de uitscheiding van waterstofionen gedurende de controleperiode.

[2] Verandering in de (indirect berekende) chlorideruimte, uitgaande van een extracellulaire ruimte aan het einde van de balansstudie van 20 % van het lichaamsgewicht.

werd 291 mEq kalium geretineerd, en 265 mEq natrium meer uitgescheiden dan opgenomen. Het geven van kaliumchloride resulteerde in een verder positieve kaliumbalans van + 238 mEq en een verder negatieve natriumbalans van — 204 mEq. In totaal bedroeg de kaliumbalans + 574 mEq (circa 12 mEq/kg lichaamsgewicht) en de natriumbalans — 528 mEq.

*Chloride en alkalireserve.* Aan het einde van de controleperiode bedroeg het serumchloride 82 mEq en de alkalireserve 40 mEq/l. Tijdens de toediening van kaliumcitraat werd een lichte stijging van het serumchloride tot 88 mEq/l en een lichte daling van de alkalireserve tot 33 mEq/l gezien. De veneuze pH bleef vrijwel onveranderd. De cumulatieve chloridebalans, die tijdens de controleperiode — 47 mEq bedroeg, was tijdens de kaliumcitraatperiode + 5 mEq. Bij bezien van de gegevens betreffende de chloride-uitscheiding in de urine valt op, dat, nadat het kaliumdeficit gedeeltelijk is opgeheven, de uitscheiding van chloride afneemt (Fig. 7 en Tabel X). Toediening van kaliumchloride resulteerde in een scherpe stijging van het serumchloride van 88 tot 101 mEq/l, in een daling van de alkalireserve van 33 tot 22 mEq/l en van de veneuze pH van 7,38 tot 7,27. In deze periode werd 264 mEq chloride geretineerd. In totaal bedroeg de cumulatieve chloridebalans + 222 mEq.

*De pH van de urine en de uitscheiding van waterstofionen.* De pH van de urine, die tijdens de controleperiode ongeveer 6,6 bedroeg, steeg tijdens

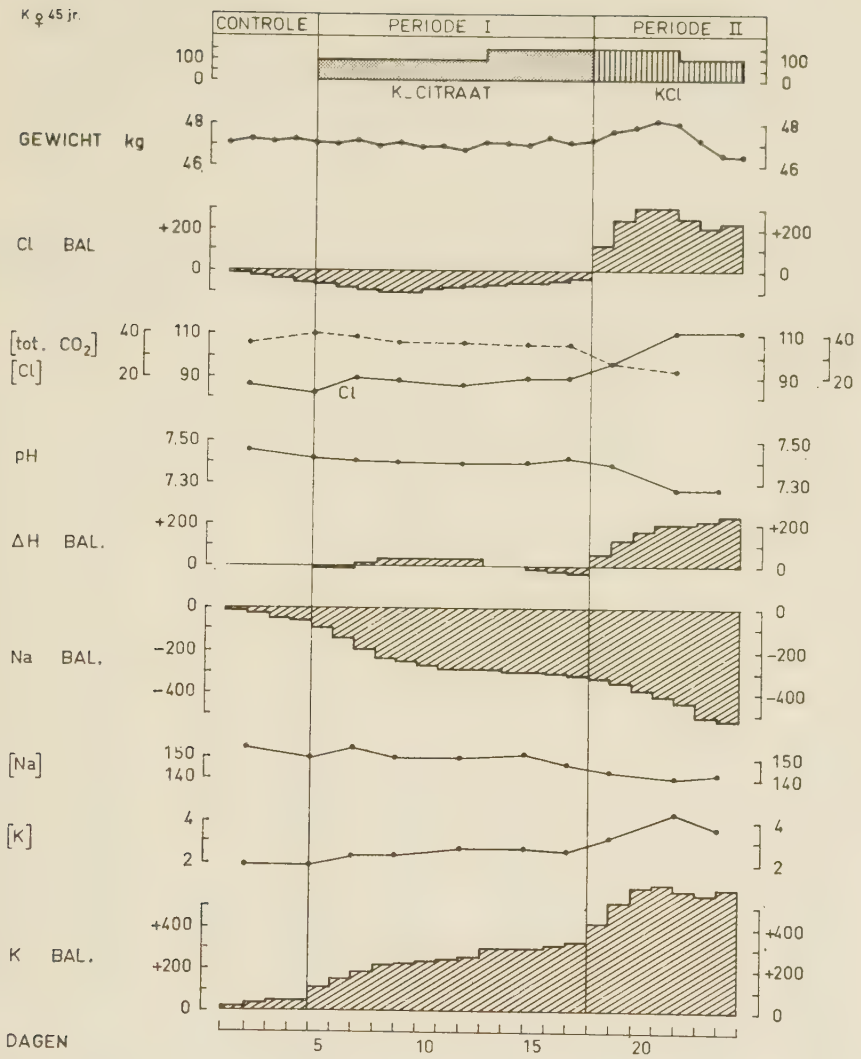


FIG. 7 Patiënte 3, 45 jaar, met primair hyperaldosteronisme. Balansstudie gedurende 23 dagen tijdens repletie met chtereenvolgens kaliumcitraat en kaliumchloride.
[tot. $CO_2$], [Cl], [Na] en [K] zijn alkalireserve, chloride-, natrium- en kaliumgehalte van het serum in mEq/l. Cl, Na en K bal. zijn cumulatieve balansen van chloride, natrium en kalium in mEq. Δ H bal. is de cumulatieve waterstofionenbalans, uitgaande van de uitscheiding van waterstofionen gedurende de controleperiode. Supplement kaliumcitraat en -chloride in mM.

de toediening van kaliumcitraat tot gemiddeld 7,5, om tijdens toediening van kaliumchloride tot minimaal 5,5 te dalen. Indien wordt aangenomen, dat het aanbod van waterstofionen tijdens de controleperiode representatief is voor de gehele balansstudie, kan worden berekend (zie Hoofdstuk III, blz. 25), dat de cumulatieve waterstofionenbalans tijdens de toediening van kaliumcitraat — 39 mEq was. Het geven van kaliumchloride resulteerde in een cumulatieve waterstofionenbalans van + 259 mEq. In totaal bedroeg de cumulatieve waterstofionenbalans dus + 220 mEq.

*De extracellulaire ruimte.* De indirect berekende chlorideruimte nam tijdens de controleperiode 0,1 en tijdens toediening van kaliumcitraat nogmaals 0,6 l af. Tijdens het geven van kaliumchloride nam deze met 1,4 l toe. Gedurende de gehele balansstudie nam de chlorideruimte met 0,7 l toe. Het gewicht daalde met 0,7 kg.

TABEL XII

*Patiënte 4, 47 jaar, met primair hyperaldosteronisme. Balansstudie tijdens repletie met achtereenvolg*

| periode | dag | gewicht | urine vol. | urine Na | urine K | urine Cl |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | *kg* | *ml/ 24 u.* | *mEq/ 24 u.* | *mEq/ 24 u.* | *mEq/ 24 u.* |
| | 0 | 61,6 | | | | |
| controle | 1 | 60,7 | 710 | 12 | 22 | 9 |
| | 2 | 61,4 | 1265 | 11 | 26 | 13 |
| | 3 | 61,7 | 1215 | 10 | 28 | 12 |
| | 4 | 61,7 | 1405 | 11 | 30 | 11 |
| I (kaliumbicarbonaat) | 5 | 61,1 | 1285 | 71 | 68 | 33 |
| | 6 | 60,8 | 1405 | 116 | 122 | 39 |
| | 7 | 60,7 | 1145 | 63 | 135 | 20 |
| | 8 | 60,9 | 1480 | 63 | 136 | 31 |
| | 9 | 60,6 | 983 | 30 | 141 | 10 |
| | 10 | 60,9 | 1395 | 41 | 185 | 12 |
| | 11 | 60,9 | 1120 | 23 | 139 | 10 |
| | 12 | 61,0 | 1305 | 32 | 167 | 12 |
| | 13 | 60,8 | 1250 | 21 | 170 | 8 |
| | 14 | 60,4 | 1625 | 30 | 180 | 16 |
| | 15 | 60,0 | 910 | 14 | 153 | 5 |
| | 16 | 60,1 | 1165 | 9 | 149 | 6 |
| II (kaliumchloride) | 17 | 60,3 | 965 | 11 | 115 | 14 |
| | 18 | 60,3 | 1650 | 86 | 164 | 134 |
| | 19 | 60,3 | 960 | 34 | 131 | 103 |
| | 20 | 60,6 | 1570 | 58 | 145 | 193 |
| | 21 | 60,2 | 1460 | 50 | 179 | 181 |
| | 22 | 60,1 | 1325 | 38 | 173 | 167 |
| | 23 | 60,2 | 1560 | 41 | 181 | 183 |
| | 24 | 59,9 | 1170 | 29 | 168 | 157 |
| | 25 | | | | | |

[1] Voor Na, K en Cl in dieet en supplementen zie Tabel V.
De faeces bevatte in de controleperiode en periode II Na 1 mEq/24 u., K 5 mEq/24 u., Cl 1 mEq/24 u.
In periode I Na 1 mEq/24 u., K 11 mEq/24 u., Cl 1 mEq/24 u.

[2] Geschatte waarden.

*Patiënte 4*

Deze gehuwde vrouw van 47 jaar werd naar ons verwezen wegens hypertensie en hypokaliaemie.

Nadat de drie eerste graviditeiten normaal waren verlopen, ontwikkelde zich tijdens de vierde zwangerschap, twaalf jaar geleden, het beeld van een toxicose met voorbijgaande stijging van de bloeddruk. Bij toeval werd vier jaar geleden weer een hypertensie gevonden. Na behandeling met chlorothiazide-praeparaten bleek, dat er een moeilijk te corrigeren hypokaliaemie bestond. Patiënte had klachten over nycturie, voorts over dyspnoe d'effort, snelle vermoeidheid en paraesthesieën in de handen.

Bij lichamelijk onderzoek maakte de vrouw geen zieke indruk. Aan de inwendige organen werden geen afwijkingen gevonden. De bloeddruk bedroeg 200/120 mmHg. De spierkracht en peesreflexen waren normaal. Het lichaamsgewicht bedroeg 61,6 kg bij een lengte van 1,62 m.

Het bloedbeeld was normaal. De urine bevatte geen eiwit; het sediment toonde geen afwijkingen. Het s.g. na dorsten bedroeg 1012. De creatinineklaring was vrijwel normaal (100 ml/min.). Er bestonden een duidelijke hypokaliaemie met

*kaliumbicarbonaat en kaliumchloride. Gegevens over bloedchemie en uitscheiding van electrolyten* [1].

| | | | | serum | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| $NH_4$ | T.A.-$CO_2$ | pH | creat. | Na | K | Cl | tot. $CO_2$ | pH |
| *mEq/ 24 u.* | *mEq/ 24 u.* | | *mg/ 24 u.* | *mEq/ l* | *mEq/ l* | *mEq/ l* | *mEq/ l* | |
| | | | | 147 | 2,5 | 99 | 32 | 7,55 |
| 46 | + 5 | 6,6 | 1086 | | | | | |
| 50 | + 5 | 6,6 | 1140 | | | | | |
| 45 | + 4 | 6,6 | 1131 | 143 | 2,4 | 97 | | 7,51 |
| 41 | + 4 | 6,7 | 1129 | 144 | 2,4 | 95 | 31 | |
| 15 | — 63 | 7,6 | 1000 | | | | | 7,49 |
| 6 | — 116 | 7,9 | 1085 | | | | | |
| 4 | — 103 | 7,9 | 1065 | 145 | 2,8 | 97 | 35 | 7,49 |
| 5 | — 129 | 7,9 | 1065 | | | | | |
| 3 | — 88 | 7,8 | 1036 | 149 | 3,1 | 99 | 32 | 7,48 |
| 5 [2] | — 105 [2] | | 1077 | | | | | |
| 5 [2] | — 105 [2] | | 992 | 144 | 2,9 | 100 | 32 | 7,49 |
| 5 | — 110 | 7,9 | 954 | | | | | |
| 3 | — 105 | 7,8 | 996 | 143 | 3,2 | 97 | 33 | 7,44 |
| 4 | — 114 | 7,8 | 1087 | | | | | |
| 4 | — 87 | 7,9 | 1032 | 142 | 3,2 | 99 | 33 | 7,46 |
| 3 | — 92 | 7,8 | 999 | | | | | |
| 4 | — 55 | 7,9 | 1031 | 145 | 3,2 | 99 | 33 | 7,49 |
| 10 | — 57 | 7,6 | 1114 | | | | | |
| 11 | — 22 | 7,4 | 1042 | 143 | 4,1 | 109 | 22 | 7,40 |
| 19 | — 3 | 6,8 | 1069 | | | | | |
| 21 | + 5 | 6,3 | 1021 | 145 | 4,5 | 109 | 22 | 7,40 |
| 20 | + 7 | 6,2 | 987 | | | | | |
| 22 | + 9 | 6,0 | 1061 | 141 | 4,3 | 113 | 18 | 7,40 |
| 19 | + 11 | 5,8 | 1078 | | | | | |
| | | | | 144 | 4,7 | 109 | 19 | 7,36 |

waarden omstreeks 2,7 mEq/l, en een geringe verhoging van de alkalireserve en het serumnatrium. Het serumchloride was laag normaal (Tabel XII). Het electrocardiogram toonde afwijkingen, verenigbaar met linkshypertrofie en hypokaliaemie. Het röntgenonderzoek van de thorax leverde geen afwijkingen op. Het intraveneuze pyelogram was normaal. Bij retroperitoneale luchtinsufflatie werd een kleine beschaduwing boven de linker nier gezien. Bij operatie werd de linker bijnier, waarin zich een adenoom bevond, verwijderd. Na de operatie werd de bloedchemie normaal, de bloeddruk bleef echter verhoogd.

Vóór de operatie werd een balansstudie verricht, waarbij aan een natrium- en chloride-arm basisdieet achtereenvolgens een supplement van kaliumbicarbonaat en kaliumchloride werd toegevoegd (Tabel V, blz. 34).

TABEL XIII

*Patiënte 4, 47 jaar, met primair hyperaldosteronisme. Balansstudie tijdens repletie met achtereenvolgens kaliumbicarbonaat en kaliumchloride. Cumulatieve balansen van natrium, kalium en chloride. Cumulatieve waterstofionenbalans. Veranderingen in (indirect berekende) chlorideruimte en gewicht.*

| periode | cum. balans Na | K | Cl | Δ H [1] | Δ E [2] | Δ gewicht |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | *mEq* | *mEq* | *mEq* | *mEq* | *l* | *kg* |
| controle | 0 | + 54 | + 23 | | + 0,8 | — 0,5 |
| I (kaliumbicarbonaat) | — 381 | + 463 | + 2 | — 48 | — 0,5 | — 0,8 |
| II (kaliumchloride) | — 259 | + 264 | + 204 | + 369 | + 0,7 | — 0,4 |
| totaal | — 640 | + 781 | + 229 | + 321 | + 1,0 | — 1,7 |

[1] Cumulatieve waterstofionenbalans, uitgaande van de uitscheiding van waterstofionen gedurende de controleperiode.

[2] Verandering in de (indirect berekende) chlorideruimte, uitgaande van een extracellulaire ruimte aan het einde van de balansstudie van 20 % van het lichaamsgewicht.

RESULTATEN (Tabel XII en XIII, Fig. 8):

*Kalium en natrium.* Het serumkalium bleef in de controleperiode en gedurende de toediening van kaliumbicarbonaat (periode I) lager dan 3,3 mEq/l, en steeg na de toediening van kaliumchloride (periode II) tot 4,7 mEq/l. Het serumnatrium bedroeg zowel in periode I als II circa 144 mEq/l.

Tijdens de controleperiode werd 54 mEq kalium geretineerd, terwijl de cumulatieve natriumbalans in evenwicht was. Tijdens de toediening van kaliumbicarbonaat werd 463 mEq kalium vastgehouden en 381 mEq natrium meer uitgescheiden dan opgenomen. Er volgde een verder

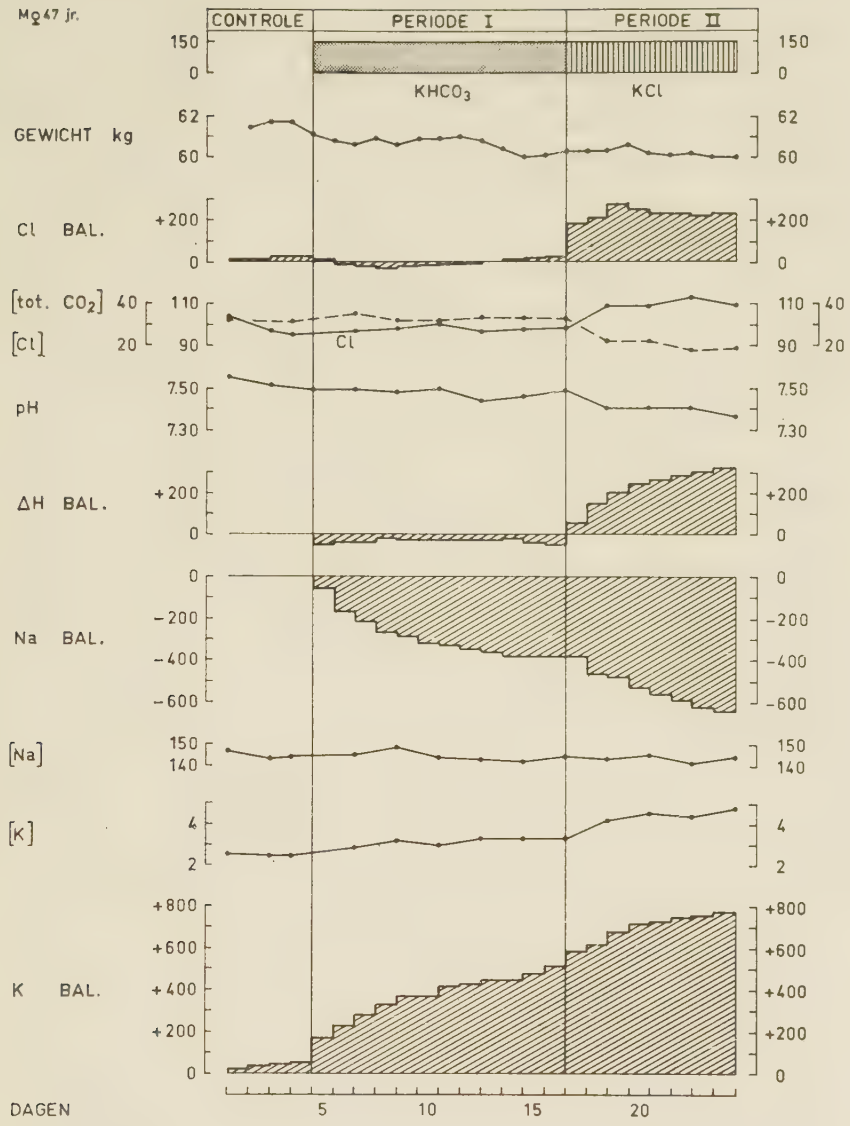


FIG. 8 Patiënte 4, 47 jaar, met primair hyperaldosteronisme. Balansstudie gedurende 24 dagen tijdens repletie met achtereenvolgens kaliumbicarbonaat en kaliumchloride.
[tot. $CO_2$], [Cl], [Na] en [K] zijn alkalireserve, chloride-, natrium- en kaliumgehalte van het serum in mEq/l. Cl, Na en K bal. zijn cumulatieve balansen van chloride, natrium en kalium in mEq. Δ H bal. is de cumulatieve waterstofionenbalans, uitgaande van de uitscheiding van waterstofionen gedurende de controleperiode. Supplement kaliumbicarbonaat en -chloride in mM.

positieve cumulatieve kaliumbalans van + 264 mEq en een negatieve natriumbalans van — 259 mEq tijdens het geven van kaliumchloride. In totaal bedroeg de cumulatieve kaliumbalans + 781 mEq (circa 13 mEq/kg lichaamsgewicht) en de natriumbalans — 640 mEq.

*Chloride en alkalireserve.* Aan het einde van de controleperiode bedroeg het serumchloride 95 mEq/l en de alkalireserve 31 mEq/l. Tijdens de toediening van kaliumbicarbonaat kwam hierin weinig verandering; aan het einde van deze periode was het serumchloride 99 mEq/l en de alkalireserve 33 mEq/l. De veneuze pH bleef circa 7,49. De cumulatieve chloridebalans was aan het einde van de controleperiode + 23 mEq en tijdens de toediening van kaliumbicarbonaat in evenwicht. Wederom viel op, dat de uitscheiding van chloride in de urine afnam, nadat het kaliumdeficit gedeeltelijk was aangevuld (Fig. 8 en Tabel XII). Toediening van kaliumchloride resulteerde in een stijging van het serumchloride van 99 tot 109 mEq/l en een daling van de alkalireserve van 33 tot 19 mEq/l en van de veneuze pH van 7,49 tot 7,36. Er werd in deze periode 204 mEq chloride geretineerd. In totaal was de cumulatieve chloridebalans + 229 mEq.

*De pH van de urine en de uitscheiding van waterstofionen.* De pH van de urine steeg tijdens de toediening van kaliumbicarbonaat van 6,7 tot 7,8 en daalde vervolgens tijdens de kaliumchlorideperiode tot 5,8. Indien wordt uitgegaan van de gemiddelde uitscheiding van waterstofionen tijdens de controleperiode, kan worden berekend, dat de cumulatieve waterstofionenbalans tijdens de toediening van kaliumbicarbonaat — 48 mEq en tijdens het geven van kaliumchloride + 369 mEq bedroeg. In totaal bedroeg de cumulatieve waterstofionenbalans dus + 321 mEq.

*De extracellulaire ruimte.* De chlorideruimte nam tijdens de controleperiode met 0,8 l toe. Tijdens de bicarbonaatperiode nam zij af met 0,5 l en tijdens de kaliumchlorideperiode wederom toe met 0,7 l. Gedurende de gehele balansperiode nam de chlorideruimte met 1,0 l toe. Het gewicht daalde met 1,7 kg.

SAMENVATTING (Patiënten 3 en 4)

Bij de patiënten 3 en 4 met primair hyperaldosteronisme bestond een hypokaliaemische, hypochloraemische alkalose, waarbij de grootte van het kaliumtekort op grond van de balansgegevens circa 12 respectievelijk 13 mEq/kg lichaamsgewicht bedroeg. Tijdens de toediening van kaliumcitraat (-bicarbonaat) bleven de extracellulaire alkalose, de hypochloraemie en de hypokaliaemie vrijwel onveranderd bestaan, ofschoon de cumulatieve kaliumbalans sterk positief was. De gedeeltelijke aanvulling van het kaliumtekort resulteerde wel in een afneming van de uitscheiding van chloride in de urine. Vervanging van het kaliumcitraat (-bicarbonaat)

door kaliumchloride leidde in enkele dagen tot de opheffing van de extracellulaire alkalose, terwijl het serumkalium normaal werd. Dit ging gepaard met een verdere retentie van kalium en met een positieve cumulatieve chloride- en waterstofionenbalans.

Er ging tijdens de repletie bijna evenveel natrium verloren, als er kalium werd geretineerd. De berekende extracellulaire ruimte nam tijdens de repletie met kaliumbicarbonaat af en tijdens de toediening van kaliumchloride toe. Deze berekende veranderingen stemden niet overeen met het lichaamsgewicht, dat nagenoeg constant bleef.

## ALGEMENE CONCLUSIES

1. Bij drie van de vier beschreven patiënten (1, 3 en 4) met kaliumdeficiëntie werd een chloride-deficit gevonden. Er was bij alle patiënten een verband tussen de grootte van het chloridetekort en de hoogte van de alkalireserve.
2. Het was niet mogelijk om door toediening van kalium de extracellulaire alkalose en de hypochloraemie volledig op te heffen, zolang het chloridetekort niet was aangevuld. Bij patiënte 3 en mogelijk ook bij patiënte 4 was het voorts pas mogelijk het kaliumdeficit volledig met kalium te corrigeren, nadat chloride was gegeven. Toediening van kaliumchloride voerde in korte tijd tot een volledige correctie, zowel van de extracellulaire alkalose als van het kaliumdeficit.
3. Nadat het kaliumdeficit gedeeltelijk was aangevuld, nam de uitscheiding van chloride in de urine af.
4. Behalve bij patiënte 1, die naast kaliumdeficiëntie ook een sterk tekort aan water en keukenzout had, ging de retentie van kalium steeds gepaard met het verlies van een bijna even grote hoeveelheid natrium.
5. Het opheffen van de extracellulaire alkalose tijdens repletie met kalium bij patiënten 3 en 4 ging gepaard met een positieve cumulatieve waterstofionenbalans.
6. Bij patiënte 1 met een sterk chloridetekort, waren er aanwijzingen, dat een deel van het bij de repletie toegediende chloride zich niet homogeen in de extracellulaire ruimte verdeelde, en/of binnen de intracellulaire ruimte terechtkwam. Bij patiënten 3 en 4 gingen de veranderingen in de indirect berekende chlorideruimte tijdens de repletie met een kaliumzout niet parallel met die van het lichaamsgewicht.

# VI ONDERZOEK BIJ KALIUMDEFICIËNTE RATTEN

## INLEIDING

Teneinde de veranderingen, die door kaliumdeficiëntie bij ratten veroorzaakt worden in de electrolytensamenstelling van plasma, karkas, spier en huid, te bestuderen, werd gebruik gemaakt van de volgende proefopstellingen:

1. Vergelijking van kaliumdeficiënte en normale ratten (exp. 1a en 1b),
2. Repletie van kaliumdeficiënte ratten met kaliumchloride (exp. 2a en 2b),
3. Repletie van kaliumdeficiënte ratten met kaliumbicarbonaat (exp. 3),
4. Eenmalige toediening van een kaliumzout aan kaliumdeficiënte ratten, na uitschakeling van de nierfunctie (exp. 4a, 4b en 4c).

Een overzicht van de electrolytensamenstelling van diëten en supplementen, en de toediening van DOC, wordt gegeven in Tabellen XIV en XV. Verdere details komen bij de afzonderlijke experimenten ter sprake.

De gebruikte methodiek werd beschreven in de Hoofdstukken III en IV. Het is nuttig er nogmaals op te wijzen, dat bij alle experimenten een daling van de alkalireserve en pH optrad, ten gevolge van de nefrectomie vier uur voor de dood. De alkalireserve en pH moeten tijdens het leven dus hoger zijn geweest, dan bij de bepaling werd gevonden.

## VERGELIJKING VAN KALIUMDEFICIËNTE EN NORMALE RATTEN

In deze experimenten werd onderzocht, of er verschillen waren tussen kaliumdeficiënte en normale ratten in het kalium-, natrium- en chloridegehalte van het karkas (exp. 1a) en in de grootte van de inuline- en chlorideruimte (exp. 1a en 1b).

*Experiment 1a*

Kaliumdeficiëntie werd bewerkstelligd door het geven van een kaliumarm dieet en DOC (Tabel XIV) gedurende vier weken. Er werden ratten gebruikt met een gewicht van 170—200 g. In vergelijking met de controledieren toonden de kaliumdeficiënte ratten de uitwendige verschijnselen van kaliumdeficiëntie, zoals een ruwe vergeelde beharing.

TABEL XIV

*Onderzoek bij kaliumdeficiënte ratten (exp. 1a, 1b, 4a, 4b en 4c). Gegevens over DOC en over de hoeveelheid kalium, natrium en chloride in mEq, die dagelijks per kg rat in het dieet werd gegeven. Voorts gegevens over de hoeveelheid kalium, chloride en bicarbonaat in mEq per kg rat, die na uitschakeling van de nierfunctie als eenmalige dosis werd toegediend.*

| exp. | proefdier | DOC [1] | dieet | | | eenmalige dosis [2] | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Na | K | Cl | K | Cl | $HCO_3$ |
| 1a en 1b | K def. | + | 19 | — | 7 | — | — | — |
| | contr. | — | 11 | 8 | 7 | — | — | — |
| 4a | K def. | + | 19 | — | 7 | — | — | — |
| | K def. | + | 19 | — | 7 | 4,8 | 4,8 | — |
| 4b en 4c | K def. | + | 12 | — | 7 | — | — | — |
| | K def. | + | 12 | — | 7 | 6 | 6 | — |
| | K def. | + | 12 | — | 7 | 6 | — | 6 |

[1] Desoxycorticosteron glucoside als waterige oplossing; per rat 2 mg dagelijks intraperitoneaal.
[2] Het kaliumzout werd bij exp. 4a toegediend in 12 ml/kg lichaamsgewicht intraperitoneaal drie uur voor de dood; bij exp. 4b en 4c in 10 ml/kg lichaamsgewicht vier uur voor de dood. Bij de controlegroep werd een gelijke hoeveelheid van een 5 % oplossing van glucose intraperitoneaal ingespoten.

TABEL XV

*Onderzoek bij kaliumdeficiënte ratten (exp. 2a, 2b en 3). Gegevens over DOC en over de hoeveelheid natrium, kalium, chloride en bicarbonaat in mEq, die dagelijks per kg rat in het basisdieet en als supplement werden toegediend.*

| exp. | periode [1] | DOC [2] | basisdieet | | | | supplement [3] | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Na | K | Cl | $HCO_3$ | Na | K | Cl | $HCO_3$ |
| 2a | tot dag 0 | + | 12 | — | 7 | — | 6 | — | 6 | — |
| | vanaf dag 0 | — | 12 | — | 7 | — | — | 6 | 6 | — |
| 2b | tot dag 0 | — | 12 | — | 7 | — | 6 | — | 6 | — |
| | vanaf dag 0 | — | 12 | — | 7 | — | — | 6 | 6 | — |
| 3 | tot dag — 5 | + | 12 | — | 7 | — | 6 | — | 6 | — |
| | dag — 5 tot 0 | + | 12 | — | — | 7 | 6 | — | — | 6 |
| | vanaf dag 0 | — | 12 | — | — | 7 | — | 6 | — | 6 |
| | enkele ratten: vanaf dag 7 | — | 12 | — | — | 7 | — | 6 | 6 | — |

[1] Dag 0 = begin repletie.
[2] Desoxycorticosteron glucoside als waterige oplossing; per rat 2 mg dagelijks intraperitoneaal.
[3] Het supplement werd intraperitoneaal ingespoten als isotone oplossing.

RESULTATEN (Tabel XVI):

*Bloedchemie.* De kaliumdeficiënte dieren toonden, in tegenstelling tot de controleratten, een sterke hypokaliaemische, hypochloraemische alkalose.

TABEL XVI A

*Vergelijking van kaliumdeficiënte en normale ratten: bloedchemie (exp. 1a)* [1]

| groep | proefdier | aantal | plasma | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Na | K | Cl | tot. $CO_2$ |
| | | | *mEq/l* | *mEq/l* | *mEq/l* | *mEq/l* |
| 1. | K def. | 7 | 158 | 2,0 | 81,4 | 31,3 |
| | | | *154–164* | *1,8–2,1* | *79,1–86,0* | *28,0–36,2* |
| 2. | controle | 8 | 159 | 4,1 | 101,8 | 18,1 |
| | | | *155–163* | *3,5–4,7* | *92,3–107,2* | *13,0–22,3* |
| P [2] | | | — | *** | *** | *** |

[1] Van alle dierexperimenten worden de gemiddelden en de uiterste waarden gegeven.

[2] Dubbelzijdige overschrijdingskans bij toepassing van de toets van Wilcoxon, als volgt uitgedrukt:

* $0{,}05 \geqslant P > 0{,}02$

** $0{,}02 \geqslant P > 0{,}01$

*** $P \leqslant 0{,}01$

In de met een streep aangegeven gevallen is deze overschrijdingskans groter dan 5 %.

TABEL XVI B

*Vergelijking van kaliumdeficiënte en normale ratten: karkasanalyse (exp. 1a)*

| groep | proefdier | per kg vetvrij, nat weefsel | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Na | K | Cl | $H_2O$ | $E_{Cl}$ [1] | $E_{In}$ [2] |
| | | *mEq* | *mEq* | *mEq* | *g* | *g* | *g* |
| 1. | K def. | 77,7 | 57,1 | 33,4 | 737 | 372 | 265 |
| | | *71,3–86,9* | *55,2–59,4* | *30,1–34,8* | *732–743* | *344–396* | *245–278* |
| 2. | controle | 57,3 | 80,3 | 39,9 | 734 | 357 | 231 |
| | | *52,1–63,8* | *78,9–82,1* | *37,6–40,4* | *727–740* | *341–374* | *222–246* |
| P | | *** | *** | *** | — | — | ** |

[1] $E_{Cl}$ = chlorideruimte.

[2] $E_{In}$ = inulineruimte.

*Karkas.* Het kaliumgehalte van het karkas van de kaliumdeficiënte groep was gemiddeld 23,2 mEq/kg [1], of bijna 30 %, lager dan dat van de controlegroep. Het natriumgehalte was gemiddeld 20,4 mEq/kg hoger. Er was bij alle dieren van dit experiment een duidelijk verband tussen de afneming van het kalium- en de toeneming van het natriumgehalte van het karkas (Fig. 9).

Het chloridegehalte van het karkas was gemiddeld in de kaliumdeficiënte groep 6,5 mEq/kg lager. Er was ook een duidelijk verband tussen de afneming van het kalium- en de afneming van het chloridegehalte van het karkas (Fig. 10).

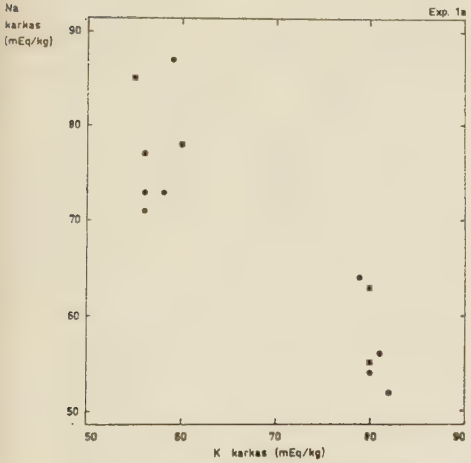


FIG. 9 Vergelijking van kaliumdeficiënte en normale ratten (exp. 1a). Verband tussen het kalium- en het natriumgehalte van het karkas (in mEq per kg vetvrij, nat weefsel). Afneming van het kaliumgehalte van het karkas bij kaliumdeficiëntie gaat gepaard met toeneming van het natriumgehalte van het karkas.

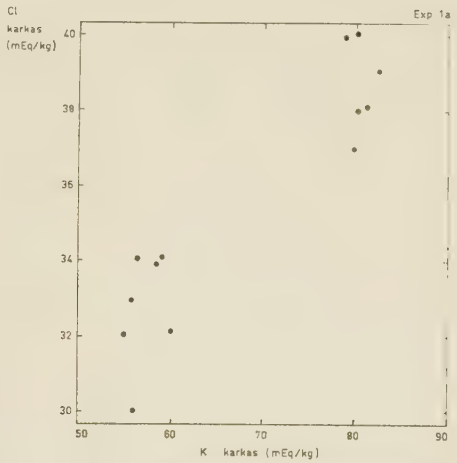


FIG. 10 Vergelijking van kaliumdeficiënte en normale ratten (exp. 1a). Verband tussen het kalium- en het chloridegehalte van het karkas (in mEq per kg vetvrij, nat weefsel). Afneming van het kaliumgehalte van het karkas bij kaliumdeficiëntie gaat gepaard met afneming van het chloridegehalte van het karkas.

*De extracellulaire ruimte.* De verdelingsruimten van inuline en chloride waren bij de kaliumdeficiënte groep beide gemiddeld groter dan bij de controledieren (inulineruimte resp. 265 en 231 g/kg, chlorideruimte 372 en 357 g/kg; het laatste verschil is niet significant).

*Experiment 1b*

Enkele aspecten van bovenstaand experiment werden herhaald bij grotere groepen ratten. Dezelfde techniek werd gebruikt. Gelijke voedselopneming van beide groepen werd ditmaal gewaarborgd door het toepassen van zg. paired feeding van de controle ten opzichte van de kaliumdeficiënte dieren.

[1] Indien niet anders vermeld, zijn de waarden uitgedrukt in mEq per kg vetvrij, nat weefsel.

RESULTATEN (Tabel XVII):

*De extracellulaire ruimte.* Zowel de inuline- als de chlorideruimte waren bij de kaliumdeficiënte ratten aanzienlijk groter dan bij de controledieren (inulineruimte resp. 295 en 234 g/kg, chlorideruimte 413 en 360 g/kg).

TABEL XVII

*Vergelijking van kaliumdeficiënte en normale ratten: enkele gegevens betreffende bloedchemie en karkasanalyse (exp. 1b).*

| groep | proefdier | aantal | plasma | | per kg vetvrij, nat weefsel | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | K | Cl | Cl | $H_2O$ | $E_{Cl}$ [1] | $E_{In}$ [2] |
| | | | *mEq/l* | *mEq/l* | *mEq* | *g* | *g* | *g* |
| 1. | K def. | 14 | 2,5 | 78,8 | 35,8 | 741 | 413 | 295 |
| | | | *1,6–3,6* | *74,6–86,1* | *32,3–40,3* | *732–754* | *361–476* | *255–341* |
| 2. | controle | 16 | 4,5 | 103,8 | 41,0 | 731 | 360 | 234 |
| | | | *3,5–5,6* | *101,2–108,3* | *37,6–44,8* | *716–746* | *321–404* | *222–263* |
| P | | | *** | *** | *** | *** | *** | *** |

[1] $E_{Cl}$ = chlorideruimte.
[2] $E_{In}$ = inulineruimte.

SAMENVATTING (Experimenten 1a en 1b)

Er bestond bij de kaliumdeficiënte ratten van experiment 1a en 1b een hypokaliaemische, hypochloraemische alkalose. Het gemiddelde kaliumgehalte van het karkas van deze dieren, vergeleken met dat van de normale dieren, was evenveel afgenomen als het natriumgehalte was toegenomen. Het chloridegehalte van het karkas van de kaliumdeficiënte ratten was steeds lager dan dat van de controledieren.

De verdelingsruimten van inuline en chloride waren bij de kaliumdeficiënte ratten groter dan bij de controledieren.

## REPLETIE VAN KALIUMDEFICIËNTE RATTEN MET KALIUMCHLORIDE

In de vorige experimenten werden kaliumdeficiënte ratten vergeleken met normale controledieren. Op verschillende gronden, o.a. het feit, dat aan de kaliumdeficiënte groep wèl en aan de controlegroep geen DOC werd toegediend, was het echter niet uitgesloten dat deze twee groepen in meer opzichten dan alleen kaliumdeficiëntie van elkaar

verschilden. Het werd daarom juister geacht, om kaliumdeficiënte ratten te vergelijken met soortgelijke dieren, waarbij het kaliumdeficit was aangevuld met behulp van kaliumchloride. De kaliumdeficiëntie werd wederom bewerkstelligd door een kaliumarm dieet, terwijl in experiment 2a tijdens de depletieperiode tevens DOC, in experiment 2b echter geen DOC werd gegeven (Tabel XV). Verdere details worden bij ieder experiment afzonderlijk vermeld.

De algemene toestand van deze oudere ratten met een gewicht van 250—300 g bleef gedurende de gehele depletiefase goed.

Op de laatste dag van de depletieperiode (dag 0) werden de dieren verdeeld in vier groepen van gelijke gewichtsverdeling. Eén ervan werd op deze dag opgeofferd en diende als kaliumdeficiënte groep. Vervolgens werd bij de andere dieren het supplement natriumchloride vervangen door kaliumchloride (3 mEq/kg, tweemaal daags intraperitoneaal toegediend als isotone oplossing). Na drie, zeven en tien dagen werden de andere groepen gedood en geanalyseerd.

Behalve onderzoek van plasma en karkas, vond ditmaal ook analyse van spier en huid plaats.

Hier kan reeds worden vermeld, dat de bevindingen bij plasmaonderzoek en karkasanalyse van ratten, die gedurende tien dagen met kaliumchloride waren gerepleerd, niet essentieel verschilden van die van de controledieren in experiment 1a en 1b. Derhalve worden bij de verdere bespreking deze gerepleerde ratten als normale controledieren beschouwd. In verband hiermee kan de term tekort of deficit worden gebruikt, om de verschillen in kalium- en chloridegehalte van de weefsels tussen kaliumdeficiënte en gerepleerde dieren aan te duiden.

Bij de experimenten 2a en 2b werd nagegaan, hoe het kalium-, natrium- en chloridegehalte van het karkas, en de inuline- en chlorideruimte veranderden tijdens repletie met kaliumchloride. Bovendien werd het kalium-, natrium- en chloridegehalte van spier en huid tijdens deze repletie bepaald.

*Experiment 2a*

Het kaliumarme basisdieet bevatte per dag 12 mEq natrium en 7 mEq chloride per kg rat. Hieraan werd tijdens de depletieperiode van vier weken een supplement van 6 mEq natriumchloride per kg rat per dag toegevoegd, terwijl bovendien DOC werd toegediend (Tabel XV).

RESULTATEN (Tabel XVIII):

*Bloedchemie*. De kaliumdeficiënte ratten toonden een duidelijke hypokaliaemische, hypochloraemische alkalose, die niet essentieel verschilde

TABEL XVIII A

*Repletie van kaliumdeficiënte ratten met kaliumchloride: bloedchemie (exp. 2a).* [1]

| groep | duur repletie | aantal | plasma | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Na | K | Cl | tot. $CO_2$ | pH |
| | *dagen* | | *mEq/l* | *mEq/l* | *mEq/l* | *mEq/l* | |
| 1. | 0 | 6 | 146 | 2,1 | 82,9 | 29,0 | 7,50 |
| | | | *144–146* | *1,8–2,3* | *80,0–84,9* | *26,9–33,0* | *7,45–7,52* |
| 2. | 3 | 6 | 147 | 3,5 | 96,7 | 23,3 | 7,33 |
| | | | *145–150* | *2,7–4,4* | *91,1–103,4* | *17,0–27,8* | *7,27–7,42* |
| 3. | 7 | 6 | 149 | 4,3 | 99,4 | 21,5 | 7,41 |
| | | | *144–157* | *3,7–4,7* | *98,2–100,4* | *18,8–23,8* | *7,35–7,48* |
| 4. | 10 | 9 | 149 | 4,2 | 101,8 | 19,5 | 7,38 |
| | | | *140–153* | *3,8–4,8* | *100,0–105,7* | *16,9–22,0* | *7,29–7,42* |
| P (groep 1–4) | | | * | *** | *** | *** | *** |

[1] Zie tabel XVI.

TABEL XVIII B

*Repletie van kaliumdeficiënte ratten met kaliumchloride: karkasanalyse (exp. 2a).*

| groep | duur repletie | per kg vetvrij, nat weefsel | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Na | K | Cl | $H_2O$ | $E_{Cl}$ [1] | $E_{In}$ [2] |
| | *dagen* | *mEq* | *mEq* | *mEq* | *g* | *g* | *g* |
| 1. | 0 | 68,9 | 58,3 | 29,3 | 728 | 321 | 223 |
| | | *64,1–72,8* | *55,4–60,6* | *24,9–31,1* | *724–731* | *275–348* | *199–235* |
| 2. | 3 | 56,6 | 73,3 | 31,3 | 737 | 295 | 217 |
| | | *52,8–61,1* | *69,7–80,5* | *28,5–33,5* | *729–751* | *251–320* | *195–231* |
| 3. | 7 | 53,3 | 75,8 | 37,2 | 731 | 340 | 218 |
| | | *48,1–61,3* | *73,6–78,0* | *34,9–41,0* | *724–743* | *316–374* | *204–243* |
| 4. | 10 | 52,1 | 76,3 | 35,9 | 725 | 321 | 212 |
| | | *48,7–55,0* | *74,4–78,6* | *34,0–37,4* | *718–735* | *309–332* | *201–222* |
| P (groep 1–4) | | *** | *** | *** | — | — | * |

[1] $E_{Cl}$ = chlorideruimte.
[2] $E_{In}$ = inulineruimte.

TABEL XVIII C

*Repletie van kaliumdeficiënte ratten met kaliumchloride: spier (exp. 2a)*

| groep | duur repletie | per kg vetvrij, nat weefsel | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Na | K | Cl | $H_2O$ | $E_{Cl}$ [1] | $Na_I$ [2] | $K_I$ [2] |
| | *dagen* | *mEq* | *mEq* | *mEq* | *g* | *g* | *mEq* | *mEq* |
| 1. | 0 | 52,3 | 64,8 | 12,1 | 772 | 133 | 33,0 | 64,5 |
| | | *38,3–64,2* | *58,4–71,3* | *8,4–15,9* | *768–777* | *90–178* | *19,5–40,7* | *58,1–71,0* |
| 2. | 3 | 36,1 | 89,9 | 13,4 | 759 | 126 | 17,8 | 89,5 |
| | | *28,5–43,2* | *85,7–100,4* | *12,3–14,6* | *749–769* | *114–146* | *9,9–25,9* | *85,3–99,9* |
| 3. | 7 | 27,2 | 97,7 | 15,4 | 760 | 140 | 6,0 | 97,1 |
| | | *20,0–34,5* | *85,0–103,8* | *13,9–17,3* | *753–764* | *127–160* | *—1,0–13,2* | *84,5–103,2* |
| 4. | 10 | 29,4 | 104,1 | 15,6 | 764 | 139 | 8,5 | 103,5 |
| | | *24,6–38,9* | *96,6–109,0* | *12,9–18,8* | *757–772* | *116–171* | *3,4–13,5* | *96,0–108,5* |
| P (groep 1–4) | | *** | *** | ** | *** | — | *** | *** |

[1] $E_{Cl}$ = chlorideruimte.
[2] $Na_I$ en $K_I$ = intracellulair natrium (kalium), berekend met behulp van de chlorideruimte.

TABEL XVIII D

*Repletie van kaliumdeficiënte ratten met kaliumchloride: huid (exp. 2a)*

| groep | duur repletie | per kg vetvrij, nat weefsel | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Na | K | Cl | $H_2O$ |
| | *dagen* | *mEq* | *mEq* | *mEq* | *g* |
| 1. | 0 | 69,3 | 29,0 | 57,5 | 679 |
| | | *65,4–72,7* | *23,5–31,9* | *49,1–68,0* | *654–703* |
| 2. | 3 | 68,8 | 36,2 | 57,3 | 682 |
| | | *65,0–72,3* | *34,4–38,0* | *52,5–60,7* | *642–705* |
| 3. | 7 | 66,4 | 36,6 | 58,2 | 680 |
| | | *55,5–78,0* | *34,7–38,5* | *53,1–63,1* | *667–707* |
| 4. | 10 | 69,9 | 37,4 | 65,1 | 693 |
| | | *65,2–74,4* | *34,7–41,4* | *53,6–81,1* | *674–710* |
| P (groep 1–4) | | — | *** | — | — |

van die in de vorige experimenten. De bloedchemie na tien dagen repletie met kaliumchloride kwam geheel overeen met die van de controlegroep van exp. 1a. De pH daalde tijdens de repletie van 7,50 tot 7,38.

*Karkas.* Het karkaskalium van de kaliumdeficiënte groep was gemiddeld 18,0 mEq/kg lager, het natrium 16,8 mEq/kg hoger dan dat van de gerepleerde groep.

Het chloridegehalte van het karkas van de kaliumdeficiënte groep was gemiddeld 6,6 mEq/kg lager dan dat na repletie.

*De extracellulaire ruimte.* Zowel de inulineruimte als de chlorideruimte waren voor en na repletie vrijwel even groot.

*Spier.* Het kaliumgehalte van de spier van de kaliumdeficiënte ratten was 39,3 mEq/kg lager dan na repletie. Dit deficit werd slechts gedeeltelijk gecompenseerd door de toeneming van het natrium met 22,9 mEq/kg. Het chloridetekort van de kaliumdeficiënte spier bedroeg 3,5 mEq/kg. De chlorideruimte van de spier veranderde niet bij repletie.

Het intracellulaire kaliumdeficit in de spier was gemiddeld 39,0 mEq/kg, terwijl het natrium met 24,4 mEq/kg was toegenomen. Er was bij alle dieren van dit experiment een duidelijk verband tussen de afneming van het intracellulaire kaliumgehalte en de toeneming van het intracellulaire natriumgehalte van de spier (Fig. 11).

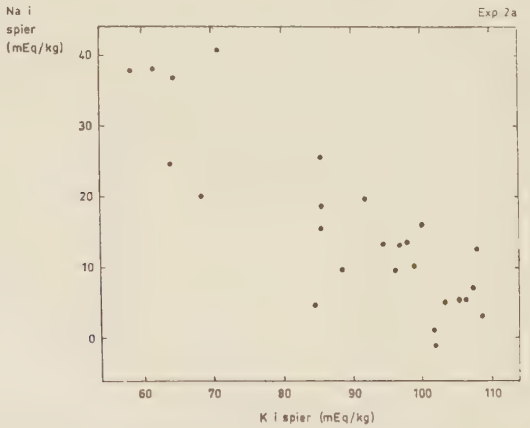


FIG. 11 Repletie van kaliumdeficiënte ratten met kaliumchloride (exp. 2a). Verband tussen het intracellulaire kalium- en natriumgehalte van de spier (in mEq per kg vetvrij, nat weefsel). De afneming van het intracellulaire kaliumgehalte van de spier bij kaliumdeficiëntie gaat gepaard met toeneming van het intracellulaire natriumgehalte.

*Huid.* Het kaliumgehalte van de huid op dag 0 was 8,4 mEq/kg lager dan op dag 10. Het natriumgehalte bleef ongewijzigd. Het chloridedeficit van de huid bedroeg 7,6 mEq/kg (wegens de grote strooiing niet significant).

*Experiment 2b*

Dit experiment onderscheidde zich van het vorige, doordat in de depletiefase geen DOC was toegediend. De kaliumdeficiëntie was dus uitsluitend het gevolg van het kaliumarme dieet, dat in dit geval wat langer, nl. 5 weken (i.p.v. 4 weken met DOC) was gegeven. In alle andere opzichten was de uitvoering van dit experiment gelijk aan die van het vorige.

RESULTATEN (Tabel XIX):

*Bloedchemie.* Er waren enkele verschillen met de vorige experimenten. De kaliumdeficiënte dieren hadden wel een duidelijke hypokaliaemie, met een gemiddeld plasmakalium van 1,9 mEq/l, maar er was een minder sterke daling van het plasmachloride en de pH was minder hoog. De alkalireserve was wel duidelijk verhoogd. Tijdens de repletie met kaliumchloride trad een opmerkelijke stijging van het plasmanatrium op (van 148 mEq/l op dag 0 tot 157 mEq/l op dag 10). Het gelukte niet hiervoor een verklaring te vinden. Overigens was het eindresultaat na repletie gelijk aan dat bij de overige experimenten.
*Karkas.* Het kalium-, natrium- en chloridegehalte van het karkas was vrijwel identiek met dat van exp. 2a.
*De extracellulaire ruimte.* De inuline- en chlorideruimte waren beide op dag 0 even groot als op dag 10.
*Spier.* Het gemiddelde kaliumgehalte van de spier in de kaliumdeficiënte groep was minder laag dan in het vorige experiment. Het kaliumdeficit bedroeg 26,4 mEq/kg (tegen 39,3 mEq/kg in exp. 2a). De gemiddelde toeneming van het natrium bedroeg 29,6 mEq/kg. Er was geen chloridedeficit. De chlorideruimte van de spier veranderde niet bij repletie.

Bij de kaliumdeficiënte ratten bedroeg het intracellulaire kaliumdeficit gemiddeld 26,1 mEq/kg, terwijl het natrium met 28,4 mEq/kg toegenomen was. In tegenstelling tot het vorige experiment, was de intracellulaire toeneming van natrium van de spier niet kleiner dan het kaliumdeficit. Ook bij dit experiment werd bij alle dieren een duidelijk verband tussen de afneming van het intracellulaire kaliumgehalte en de toeneming van het intracellulaire natriumgehalte van de spier gezien (Fig. 12).
*Huid.* Er werden geen essentiële verschillen gevonden tussen dit en het vorige experiment. Het chloride-deficit, 16,4 mEq/kg, was groter.

SAMENVATTING (Experimenten 2a en 2b)

De experimenten 2a en 2b tonen aan, dat de plasma- en karkassamenstelling van kaliumdeficiënte ratten na repletie met kaliumchloride gedurende tien dagen vrijwel gelijk was aan die van normale controle-

TABEL XIX A

*Repletie van kaliumdeficiënte ratten met kaliumchloride: bloedchemie (exp. 2b).*

| groep | duur repletie | aantal | plasma | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Na | K | Cl | tot. $CO_2$ | pH |
| | *dagen* | | *mEq/l* | *mEq/l* | *mEq/l* | *mEq/l* | |
| 1. | 0 | 6 | 148 | 1,9 | 89,1 | 30,7 | 7,43 |
| | | | *145–150* | *1,7–2,2* | *86,1–95,4* | *27,1–34,1* | *7,41–7,47* |
| 2. | 3 | 6 | 155 | 4,2 | 100,5 | 22,6 | 7,39 |
| | | | *153–162* | *3,5–5,2* | *96,3–111,1* | *20,9–24,2* | *7,36–7,44* |
| 3. | 7 | 6 | 155 | 4,0 | 102,7 | 22,6 | 7,35 |
| | | | *152–164* | *3,8–4,4* | *98,6–105,5* | *20,0–26,3* | *7,28–7,42* |
| 4. | 10 | 8 | 157 | 4,2 | 105,8 | 21,3 | 7,39 |
| | | | *154–159* | *4,0–4,7* | *100,9–108,4* | *14,5–28,1* | *7,30–7,43* |
| P (groep 1–4) | | | *** | *** | *** | *** | * |

TABEL XIX B

*Repletie van kaliumdeficiënte ratten met kaliumchloride: karkasanalyse (exp. 2b).*

| groep | duur repletie | per kg vetvrij, nat weefsel | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Na | K | Cl | $H_2O$ | $E_{Cl}$ [1] | $E_{In}$ [2] |
| | *dagen* | *mEq* | *mEq* | *mEq* | *g* | *g* | *g* |
| 1. | 0 | 68,0 | 57,6 | 29,1 | 725 | 297 | 222 |
| | | *63,5–72,6* | *53,1–60,4* | *26,5–32,2* | *699–749* | *271–311* | *212–228* |
| 2. | 3 | 56,0 | 74,8 | 34,2 | 721 | 310 | 201 |
| | | *49,0–61,5* | *71,6–80,4* | *33,3–34,8* | *708–729* | *277–329* | *190–211* |
| 3. | 7 | 54,4 | 75,4 | 35,5 | 721 | 315 | 210 |
| | | *51,6–57,8* | *71,9–79,4* | *33,6–36,8* | *709–738* | *303–330* | *202–221* |
| 4. | 10 | 52,1 | 73,7 | 37,6 | 731 | 324 | 223 |
| | | *48,4–55,4* | *68,2–77,4* | *35,2–41,6* | *723–736* | *300–375* | *200–252* |
| P (groep 1–4) | | *** | *** | *** | — | — | — |

[1] $E_{Cl}$ = chlorideruimte.
[2] $E_{In}$ = inulineruimte.

TABEL XIX C

*Repletie van kaliumdeficiënte ratten met kaliumchloride: spier (exp. 2b).*

| groep | duur repletie | per kg vetvrij, nat weefsel | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Na | K | Cl | $H_2O$ | $E_{Cl}$ [1] | $Na_I$ [2] | $K_I$ [2] |
| | *dagen* | *mEq* | *mEq* | *mEq* | *g* | *g* | *mEq* | *mEq* |
| 1. | 0 | 54,6 | 75,2 | 16,8 | 763 | 172 | 29,3 | 74,9 |
| | | *49,5–60,4* | *70,1–80,4* | *12,9–19,7* | *759–767* | *123–204* | *26,0–34,9* | *69,7–80,1* |
| 2. | 3 | 30,0 | 100,8 | 16,8 | 764 | 152 | 6,4 | 100,2 |
| | | *24,9–36,0* | *92,0–106,7* | *15,7–17,9* | *762–768* | *134–165* | *1,6–13,2* | *91,4–106,0* |
| 3. | 7 | 26,5 | 103,9 | 18,2 | 768 | 162 | 1,3 | 103,3 |
| | | *23,2–30,1* | *100,0–107,0* | *17,9–18,4* | *767–774* | *157–167* | *— 1,9–3,3* | *99,3–106,4* |
| 4. | 10 | 25,0 | 101,6 | 17,9 | 769 | 154 | 0,9 | 101,0 |
| | | *22,3–28,7* | *98,0–106,7* | *13,5–20,8* | *765–776* | *114–177* | *— 2,8–5,1* | *97,3–106,2* |
| P (groep 1–4) | | *** | *** | — | — | — | *** | *** |

[1] $E_{Cl}$ = chlorideruimte.
[2] $Na_I$ en $K_I$ = intracellulair natrium (kalium), berekend met behulp van de chlorideruimte.

TABEL XIX D

*Repletie van kaliumdeficiënte ratten met kaliumchloride: huid (exp. 2b)*

| groep | duur repletie | per kg vetvrij, nat weefsel | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Na | K | Cl | $H_2O$ |
| | *dagen* | *mEq* | *mEq* | *mEq* | *g* |
| 1. | 0 | 69,8 | 27,6 | 55,6 | 679 |
| | | *63,1–77,5* | *25,4–32,3* | *51,6–59,1* | *659–696* |
| 2. | 3 | 64,4 | 32,9 | 61,1 | 649 |
| | | *56,8–70,4* | *28,6–36,2* | *53,4–69,1* | *614–691* |
| 3. | 7 | 67,4 | 32,8 | 69,4 | 684 |
| | | *63,1–71,7* | *28,8–39,0* | *64,4–72,0* | *659–707* |
| 4. | 10 | 68,3 | 32,4 | 72,1 | 691 |
| | | *62,6–74,5* | *28,1–38,0* | *65,1–78,3* | *657–714* |
| P (groep 1–4) | | — | ** | *** | — |

dieren, zoals deze in exp. 1a zijn beschreven. Bij de kaliumdeficiënte ratten werd wederom een hypokaliaemische, hypochloraemische alkalose gevonden. Het kaliumdeficit van het karkas bedroeg hier circa 20 %. Zowel in exp. 2a (met DOC) als in 2b (zonder DOC) werd bij de kaliumdeficiënte ratten, in vergelijking met de gerepleerde dieren, gevonden, dat het natriumgehalte van het karkas evenveel was toegenomen, als het kaliumgehalte was afgenomen. Het chloridegehalte van het karkas was afgenomen. De inuline- en chlorideruimten veranderden niet tijdens repletie met kaliumchloride.

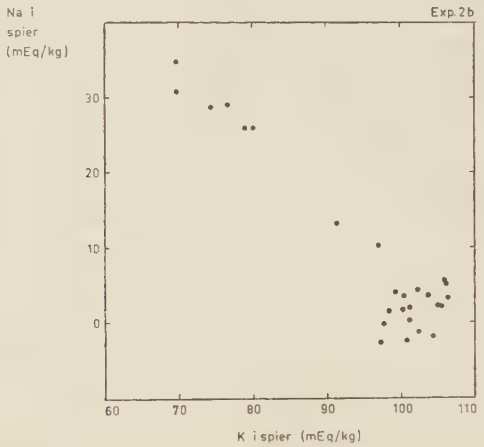


FIG. 12 Repletie van kaliumdeficiënte ratten met kaliumchloride (exp. 2b). Aan deze ratten was in de depletieperiode geen DOC toegediend. Verband tussen het intracellulaire kalium- en natriumgehalte van de spier (in mEq per kg vetvrij, nat weefsel). De afneming van het intracellulaire kaliumgehalte van de spier bij kaliumdeficiëntie gaat gepaard met toeneming van het natriumgehalte.

Het kaliumgehalte van de spier van de kaliumdeficiënte ratten, in vergelijking met de gerepleerde dieren, was afgenomen, het natriumgehalte toegenomen. Het chloridegehalte van de spier was afgenomen, de chlorideruimte veranderde niet. Ook het kalium- en chloridegehalte van de huid van de ongerepleerde ratten was lager; het natriumgehalte veranderde echter niet door repletie.

De kaliumdeficiënte ratten van exp. 2b (zonder DOC) onderscheidden zich in enkele opzichten van die van exp. 2a. Tijdens de repletie met kaliumchloride trad een sterke stijging van het plasmanatrium op. De intracellulaire toeneming van natrium was niet, zoals in exp. 2a, kleiner dan het kaliumdeficit. Het chloride-deficit van de huid was groter.

## REPLETIE VAN KALIUMDEFICIËNTE RATTEN MET KALIUMBICARBONAAT

In de vorige experimenten werden kaliumdeficiënte ratten gerepleerd met kaliumchloride. Thans werd het effect onderzocht van repletie met een ander kaliumzout, met name kaliumbicarbonaat. Hierbij werd, behalve aan de reeds genoemde punten, aandacht besteed aan de vraag of opheffing van de extracellulaire alkalose bij kaliumdeficiëntie mogelijk is zonder opheffing van het chloride-deficit; voorts of volledige aanvulling van het kaliumdeficit zonder toediening van chloride mogelijk is.

*Experiment 3*

DOC werd tot het einde van de gehele depletieperiode van vier weken toegediend. De eerste drie weken van deze periode verliepen geheel als in exp. 2b. Vanaf de vijfde dag vóór het begin van de repletieperiode (dag — 5) werd het chloride in het basisdieet vervangen door een equivalente hoeveelheid bicarbonaat (Tabel XV, blz. 53).

Het supplement bestond, evenals in exp. 2a en 2b, aanvankelijk uit natriumchloride 6 mEq/kg per dag. Dit werd van dag — 5 tot dag 0 vervangen door natriumbicarbonaat. Na dag 0 werd het supplement vervangen door kaliumbicarbonaat, 3 mEq/kg tweemaal daags als isotone oplossing intraperitoneaal toegediend. Op dag 0, 3 en 11 werd telkens een groep ratten opgeofferd voor analyse. Een vierde groep ratten kreeg gedurende de laatste vijf dagen van de repletieperiode (dus van dag 6 tot dag 11) in plaats van kaliumbicarbonaat, een supplement van kaliumchloride. Hiermede werd dus beoogd met kaliumbicarbonaat gerepleerde kaliumdeficiënte ratten te vergelijken met enerzijds ongerepleerde, anderzijds met kaliumchloride gerepleerde dieren. In de beschrijving van de resultaten wordt deze laatste groep als normale controlegroep beschouwd.

Het is van belang te vermelden, dat bij chemische analyse achteraf bleek, dat het chloride-arme basisdieet toch nog 0,5 mEq chloride per kg rat per dag bevatte.

RESULTATEN (Tabel XX):

*Bloedchemie.* Het gemiddelde plasmakalium (3,0 mEq/l), het chloride (90,6 mEq/l), de alkalireserve (27,4 mEq/l) en de bloed pH (7,46) van de met kaliumbicarbonaat gerepleerde dieren hielden het midden tussen die van de kaliumdeficiënte en die van de met kaliumchloride gerepleerde dieren. Het plasmanatrium van de met kaliumbicarbonaat gerepleerde dieren was in geringe mate hoger dan dat van de beide andere groepen.

TABEL XX A

*Repletie van kaliumdeficiënte ratten met kaliumbicarbonaat en kaliumchloride: bloedchemie (exp. 3)* [1]

| groep | repletie duur en aard | | aantal | plasma Na | K | Cl | tot. $CO_2$ | pH |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | *dagen* | | | *mEq/l* | *mEq/l* | *mEq/l* | *mEq/l* | |
| 1. | 0 | | 6 | 149 | 1,9 | 75,4 | 38,9 | 7,54 |
| | | | | *144–152* | *1,6–2,0* | *72,3–82,2* | *31,8–43,9* | *7,49–7,62* |
| 2. | 3 | $KHCO_3$ | 5 | 150 | 2,9 | 82,4 | 32,5 | 7,47 |
| | | | | *141–157* | *2,5–3,3* | *79,0–86,5* | *28,1–35,8* | *7,38–7,52* |
| 3. | 11 | $KHCO_3$ | 6 | 150 | 3,0 | 90,6 | 27,4 | 7,46 |
| | | | | *147–154* | *2,8–3,4* | *88,4–91,9* | *25,0–29,8* | *7,43–7,51* |
| 4. | 6 + 5 | $KHCO_3$ KCl | 6 | 146 | 4,0 | 101,8 | 19,5 | 7,35 |
| | | | | *144–148* | *3,6–4,6* | *98,0–106,6* | *16,7–22,8* | *7,31–7,40* |
| P (groep 1–3) | | | | — | *** | *** | *** | ** |
| (groep 1–4) | | | | — | *** | *** | *** | *** |
| (groep 3–4) | | | | ** | *** | *** | *** | *** |

[1] Zie tabel XVI.

TABEL XX B

*Repletie van kaliumdeficiënte ratten met kaliumbicarbonaat en kaliumchloride: karkasanalyse (exp. 3).*

| groep | repletie duur en aard | | per kg vetvrij, nat weefsel Na | K | Cl | $H_2O$ | $E_{Cl}$ [1] | $E_{In}$ [2] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | *dagen* | | *mEq* | *mEq* | *mEq* | *g* | *g* | *g* |
| 1. | 0 | | 62,3 | 57,8 | 26,7 | 735 | 322 | 231 |
| | | | *57,2–66,1* | *53,9–62,5* | *24,7–28,0* | *725–746* | *306–343* | *219–252* |
| 2. | 3 | $KHCO_3$ | 55,5 | 66,1 | 28,1 | 720 | 311 | 208 |
| | | | *53,1–58,8* | *61,6–68,7* | *26,9–29,0* | *708–728* | *304–315* | *198–220* |
| 3. | 11 | $KHCO_3$ | 56,3 | 65,9 | 31,6 | 722 | 317 | 231 |
| | | | *53,6–59,0* | *63,4–67,8* | *30,5–32,3* | *711–732* | *307–329* | *212–243* |
| 4. | 6 + 5 | $KHCO_3$ KCl | 51,2 | 72,5 | 36,8 | 732 | 329 | 252 |
| | | | *47,9–54,9* | *68,6–77,8* | *34,4–38,9* | *717–743* | *314–339* | *230–277* |
| P (groep 1–3) | | | *** | *** | *** | — | — | — |
| (groep 1–4) | | | *** | *** | *** | — | — | * |
| (groep 3–4) | | | ** | *** | *** | — | — | — |

[1] $E_{Cl}$ = chlorideruimte.
[2] $E_{In}$ = inulineruimte.

TABEL XX C

*Repletie van kaliumdeficiënte ratten met kaliumbicarbonaat en kaliumchloride: spier (exp. 3).*

| groep | repletie duur en aard | | per kg vetvrij, nat weefsel | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Na | K | Cl | $H_2O$ | $E_{Cl}$ [1] | $Na_I$ [2] | $K_I$ [2] |
| | *dagen* | | *mEq* | *mEq* | *mEq* | *g* | *g* | *mEq* | *mEq* |
| 1. | 0 | | 43,3 | 75,8 | 8,9 | 772 | 107 | 27,4 | 75,6 |
| | | | *39,7–48,5* | *72,7–81,7* | *7,3–10,9* | *767–781* | *92–121* | *21,5–32,8* | *72,6–81,5* |
| 2. | 3 | $KHCO_3$ | 32,8 | 94,9 | 9,0 | 768 | 99 | 17,8 | 94,6 |
| | | | *30,2–38,1* | *85,3–99,7* | *8,7–9,7* | *763–774* | *94–110* | *16,3–21,4* | *85,0–99,4* |
| 3. | 11 | $KHCO_3$ | 32,7 | 90,6 | 9,8 | 758 | 98 | 18,0 | 90,3 |
| | | | *28,7–36,2* | *87,3–95,9* | *8,4–12,0* | *757–758* | *86–120* | *15,7–20,9* | *87,0–95,6* |
| 4. | 6 + 5 | $KHCO_3$ KCl | 22,4 | 103,6 | 13,7 | 766 | 122 | 4,6 | 103,1 |
| | | | *21,1–25,8* | *100,2–109,2* | *13,0–14,4* | *759–772* | *112–134* | *1,5–8,3* | *99,7–108,6* |
| P (groep 1–3) | | | *** | *** | — | *** | — | *** | *** |
| (groep 1–4) | | | *** | *** | *** | — | ** | *** | *** |
| (groep 3–4) | | | *** | *** | *** | *** | ** | *** | *** |

[1] $E_{Cl}$ = chlorideruimte.
[2] $Na_I$ en $K_I$ = intracellulair natrium (kalium), berekend met behulp van de chlorideruimte.

TABEL XX D

*Repletie van kaliumdeficiënte ratten met kaliumbicarbonaat en kaliumchloride: huid (exp. 3)*

| groep | repletie duur en aard | | per kg vetvrij, nat weefsel | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Na | K | Cl | $H_2O$ |
| | *dagen* | | *mEq* | *mEq* | *mEq* | *g* |
| 1. | 0 | | 65,5 | 24,3 | 48,0 | 683 |
| | | | *62,0–69,2* | *22,6–26,8* | *42,7–54,9* | *652–711* |
| 2. | 3 | $KHCO_3$ | 61,9 | 29,0 | 48,0 | 675 |
| | | | *60,6–64,8* | *26,2–33,6* | *46,4–51,5* | *664–691* |
| 3. | 11 | $KHCO_3$ | 62,2 | 31,7 | 56,5 | 679 |
| | | | *57,8–66,8* | *27,3–34,0* | *54,7–58,2* | *658–703* |
| 4. | 6 + 5 | $KHCO_3$ KCl | 64,8 | 29,5 | 65,0 | 681 |
| | | | *60,8–67,2* | *27,8–31,2* | *63,0–69,3* | *659–693* |
| P (groep 1–3) | | | — | *** | *** | — |
| (groep 1–4) | | | — | *** | *** | — |
| (groep 3–4) | | | — | — | *** | — |

Er was in alle dieren van dit experiment een duidelijk verband tussen de afneming van het kaliumgehalte van het karkas enerzijds en de afneming van het kalium- en chloridegehalte van het plasma anderzijds (Fig. 13 en 14).

*Karkas.* Het kalium- en het natriumgehalte van het karkas van de met kaliumbicarbonaat behandelde ratten lagen wederom tussen die van de beide andere groepen. Er was een duidelijk verband tussen de afneming van het kalium- en de toeneming van het natriumgehalte van het

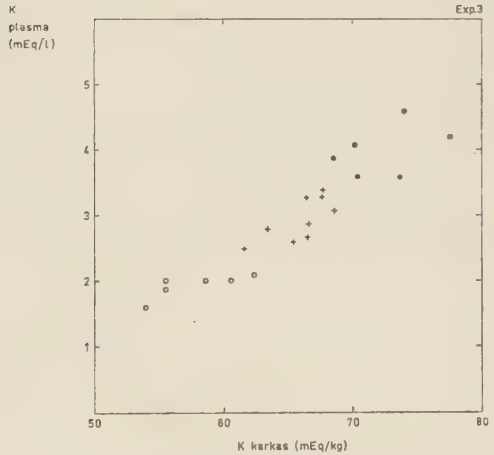


FIG. 13 Repletie van kaliumdeficiënte ratten met kaliumbicarbonaat en kaliumchloride (exp. 3). Verband tussen het kaliumgehalte van het karkas (in mEq per kg vetvrij, nat weefsel) en het kaliumgehalte van het plasma (in mEq/l). Afneming van het kaliumgehalte van het karkas bij de kaliumdeficiënte ratten gaat steeds met afneming van het kaliumgehalte van het plasma gepaard. Bij repletie met kaliumbicarbonaat blijven zowel het kaliumgehalte van het karkas als van het plasma verlaagd. Bij repletie met kaliumchloride worden hiervoor normale waarden bereikt.

○ = ongerepleerde ratten.
\+ = met kaliumbicarbonaat gerepleerde ratten.
● = met kaliumchloride gerepleerde ratten.

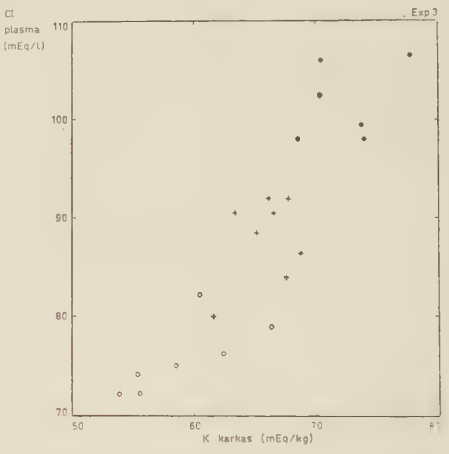


FIG. 14 Repletie van kaliumdeficiënte ratten met kaliumbicarbonaat en kaliumchloride (exp. 3). Verband tussen het kaliumgehalte van het karkas (in mEq per kg vetvrij, nat weefsel) en het chloridegehalte van het plasma (in mEq/l). Afneming van het kaliumgehalte van het karkas gaat steeds gepaard met afneming van het chloridegehalte van het plasma. Bij repletie met kaliumbicarbonaat blijven zowel het kalium- als het chloridegehalte van het karkas verlaagd. Bij repletie met kaliumchloride worden hiervoor normale waarden bereikt.

○ = ongerepleerde ratten.
\+ = met kaliumbicarbonaat gerepleerde ratten.
● = met kaliumchloride gerepleerde ratten.

karkas (Fig. 15). Het in vergelijking met de vorige experimenten lage chloridegehalte van het karkas van de ongerepleerde groep kan worden verklaard door het lagere chloridegehalte van het dieet in de laatste dagen van de depletiefase. Het karkaschloride van de met kaliumbicarbonaat gerepleerde groep was gemiddeld 4,9 mEq/kg hoger dan dat van de ongerepleerde groep. Vrijwel volledige retentie van de 0,5 mEq

chloride per kg rat per dag in het chloride-arme dieet tijdens de repletiefase met kaliumbicarbonaat gedurende elf dagen zou deze toeneming van het chloridegehalte van het karkas kunnen verklaren. Er was een duidelijk verband tussen de afneming van het kalium- en de afneming van het chloridegehalte van het karkas (Fig. 16).

*De extracellulaire ruimte.* De inulineruimte en de chlorideruimte waren in alle groepen vrijwel even groot.

*Spier.* Geheel analoog aan het karkas hielden de bevindingen bij de kaliumbicarbonaat groep het midden tussen die bij de ongerepleerde en

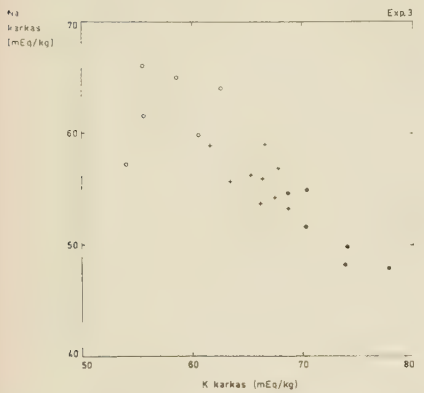


FIG. 15 Repletie van kaliumdeficiënte ratten met kaliumbicarbonaat en kaliumchloride (exp. 3). Verband tussen het kaliumgehalte van het karkas en het natriumgehalte van het karkas (in mEq per kg vetvrij, nat weefsel). Afneming van het kaliumgehalte van het karkas gaat steeds gepaard met toeneming van het natriumgehalte van het karkas. Bij repletie met kaliumbicarbonaat blijft het kaliumgehalte van het karkas verlaagd en het natriumgehalte verhoogd. Bij repletie met kaliumchloride worden hiervoor normale waarden bereikt.

○ = ongerepleerde ratten.
\+ = met kaliumbicarbonaat gerepleerde ratten.
● = met kaliumchloride gerepleerde ratten.

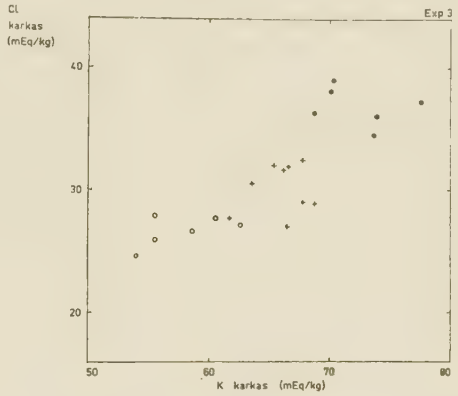


FIG. 16 Repletie van kaliumdeficiënte ratten met kaliumbicarbonaat en kaliumchloride (exp. 3). Verband tussen het kaliumgehalte van het karkas en het chloridegehalte van het karkas (in mEq per kg vetvrij, nat weefsel). Afneming van het kaliumgehalte van het karkas gaat gepaard met afneming van het chloridegehalte van het karkas. Bij repletie met kaliumbicarbonaat blijven kalium- en chloridegehalte van het karkas verlaagd. Bij repletie met kaliumchloride worden hiervoor normale waarden bereikt.

○ = ongerepleerde ratten.
\+ = met kaliumbicarbonaat gerepleerde ratten.
● = met kaliumchloride gerepleerde ratten.

die bij de met kaliumchloride gerepleerde groepen. Volstaan kan worden met de vermelding, dat het intracellulaire spierkalium van de kaliumbicarbonaat groep 14,7 mEq/kg hoger was dan dat van de ongerepleerde, en 12,8 mEq/kg lager was dan dat van de controlegroep. Het natrium was resp. 9,4 mEq/kg lager en 13,4 mEq/kg hoger. Er was in alle ratten een duidelijk verband tussen de afneming van het intracellulaire kalium-

gehalte en de toeneming van het intracellulaire natriumgehalte van de spier (Fig. 17).

Het spierchloride van de ongerepleerde en met kaliumbicarbonaat gerepleerde ratten was laag, resp. 8,9 en 9,8 mEq/kg, terwijl dat van de kaliumchloride groep 13,7 mEq/kg bedroeg.

*Huid.* Het kaliumgehalte van de huid was in de kaliumbicarbonaat en -chloride groep even hoog, terwijl dit in de kaliumdeficiënte groep lager was. Het natriumgehalte was in alle groepen even hoog. Het chloridegehalte van de kaliumbicarbonaat groep lag weer tussen dat van de beide andere groepen.

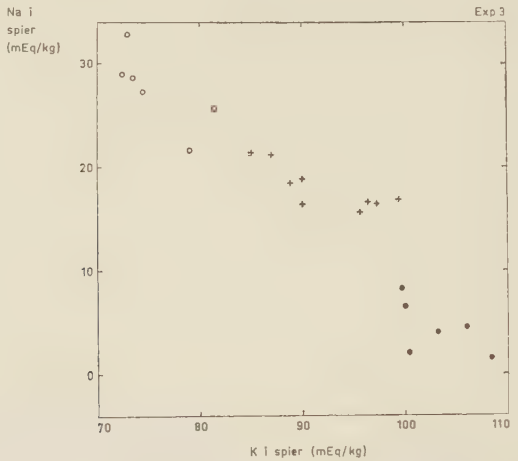


FIG. 17 Repletie van kaliumdeficiënte ratten met kaliumbicarbonaat en kaliumchloride (exp. 3). Verband tussen het intracellulaire kaliumgehalte en het intracellulaire natriumgehalte van de spier (in mEq per kg vetvrij, nat weefsel). Afneming van het intracellulaire kaliumgehalte van de spier gaat gepaard met toeneming van het natriumgehalte. Bij repletie met kaliumbicarbonaat blijft het intracellulaire kaliumgehalte van de spier verlaagd en het natriumgehalte verhoogd. Bij repletie met kaliumchloride worden hiervoor normale waarden bereikt.
○ = ongerepleerde ratten.
\+ = met kaliumbicarbonaat gerepleerde ratten.
● = met kaliumchloride gerepleerde ratten.

## SAMENVATTING (Experiment 3)

Bij ratten, die met kaliumbicarbonaat waren gerepleerd, hielden de waarden voor de electrolytensamenstelling van plasma, karkas en spier het midden tussen die, welke werden gevonden bij kaliumdeficiënte en bij volledig gerepleerde dieren. Noch de extracellulaire alkalose, noch het kaliumdeficit worden dus geheel opgeheven door het geven van kaliumbicarbonaat. Het gedeeltelijk verdwijnen van de afwijkingen, en het toenemen van het chloridegehalte van het karkas tijdens repletie met kaliumbicarbonaat (Tabel XX) kan zijn veroorzaakt door volledige opneming van de kleine hoeveelheid chloride, die met het voedsel werd

toegediend (circa 5 mEq/kg rat in 11 dagen). De inulineruimte en de chlorideruimte waren in alle groepen vrijwel even groot. Bij repletie met kaliumbicarbonaat was de toeneming van intracellulair kalium in de spier groter dan de afneming van natrium. Het kalium- en chloridegehalte van de huid van de ongerepleerde dieren was lager dan dat van de met kaliumbicarbonaat of met kaliumchloride gerepleerde ratten.

### EENMALIGE TOEDIENING VAN EEN KALIUMZOUT AAN KALIUMDEFICIËNTE RATTEN, NA UITSCHAKELING VAN DE NIERFUNCTIE

In de vorige experimenten werd het effect van repletie van kaliumdeficiënte ratten gedurende een aantal dagen met een kaliumzout nagegaan. Tijdens de repletiefase werden de veranderingen in de electrolytensamenstelling van het lichaam uiteraard mede door de nieren bepaald. In exp. 4a, 4b en 4c werd nu getracht het effect na te gaan van de eenmalige toediening van een kaliumzout na uitschakeling van de nierfunctie. De hierdoor optredende veranderingen kwamen dus zonder de regulerende invloed van de nieren tot stand.

Aan de proefdieren werd, direct na de inspuiting van inuline, dus drie (exp. 4a) of vier (exp. 4b en 4c) uur voor de dood, intraperitoneaal een oplossing van een kaliumzout ingespoten. De controledieren (waaronder ook de in exp. 1a beschreven ratten) kregen dezelfde hoeveelheid water in de vorm van een 5 % oplossing van glucose intraperitoneaal ingespoten.

In experiment 4a werden de veranderingen in de electrolytensamenstelling van het plasma tengevolge van de toediening van kaliumchloride bestudeerd. In exp. 4b en 4c werd bovendien het verschil tussen de toediening van kaliumchloride en van kaliumbicarbonaat onderzocht. In het laatstgenoemd experiment werden ook spier en huid geanalyseerd. Speciale aandacht werd besteed aan de vraag, of bij eenmalige toediening van kaliumchloride aan kaliumdeficiënte ratten zonder functionerende nieren de extracellulaire alkalose opgeheven wordt, en of deze eveneens opgeheven wordt door toediening van kaliumbicarbonaat. Voorts of er een verschil is aan te tonen in de mate, waarin het intracellulaire kaliumdeficit wordt aangevuld en het natrium de cellen verlaat, wanneer kaliumchloride, en wanneer kaliumbicarbonaat wordt gegeven.

*Experiment 4a*

Dit vond plaats tegelijk met exp. 1a. De depletieperiode was geheel zoals daar beschreven werd (zie blz. 52). Er werd kaliumchloride 4,8 mEq/kg als isotone oplossing toegediend.

TABEL XXI

*Eenmalige toediening aan kaliumdeficiënte ratten, na uitschakeling van de nierfunctie, van kaliumchloride: bloedchemie en karkasanalyse (exp. 4a).*

| groep | eenmalige toediening[1] | aantal | plasma Na | plasma K | plasma Cl | per kg vetvrij, nat weefsel Na | K | Cl | $H_2O$ | $E_{Cl}$[2] | $E_{In}$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | *4,8 mM/kg* | | *mEq/l* | *mEq/l* | *mEq/l* | *mEq* | *mEq* | *mEq* | *g* | *g* | *g* |
| 1. | — | 7 | 158 | 2,0 | 81,4 | 77,7 | 57,1 | 33,3 | 737 | 372 | 26 |
| | | | *154–164* | *1,8–2,1* | *79,2–86,1* | *71,3–87,2* | *54,9–60,1* | *29,8–34,4* | *732–743* | *344–396* | *245–* |
| 2. | KCl | 8 | 157 | 2,4 | 88,0 | 77,0 | 62,4 | 37,0 | 740 | 382 | 29 |
| | | | *153–164* | *2,2–2,7* | *82,1–91,4* | *72,1–82,8* | *60,2–65,2* | *34,1–39,3* | *730–751* | *369–400* | *254–* |
| P (groep 1–2) | | | — | *** | *** | — | *** | *** | — | — | — |

[1] Aan groep 1 werd 12 ml/kg van een 5 % oplossing van glucose toegediend.
[2] $E_{Cl}$ = chlorideruimte.
[3] $E_{In}$ = inulineruimte.

RESULTATEN (Tabel XXI):

*Bloedchemie.* Indien men het effect van toediening van kaliumchloride bij de kaliumdeficiënte ratten beschouwt, valt op dat hierdoor slechts een geringe stijging van het plasmakalium veroorzaakt werd, nl. van 0,4 mEq/l. Het plasmanatrium veranderde niet. Het plasmachloride steeg met 6,6 mEq/l. De bepaling van de alkalireserve mislukte.
*Karkas.* Karkaskalium en -chloride namen, zoals te verwachten was, ongeveer met 5 mEq/kg toe. Het karkasnatrium veranderde niet.
*De extracellulaire ruimte.* De inulineruimte en de chlorideruimte veranderden niet.

*Experiment 4b*

In dit experiment werd het effect van toediening van kaliumbicarbonaat vergeleken met dat van kaliumchloride. Van het kaliumzout werd 6 mEq/kg rat intraperitoneaal toegediend in een concentratie van 300 mEq/l. Dieet en toediening van DOC in de depletieperiode waren zoals beschreven in exp. 2a (zie blz. 57).

RESULTATEN (Tabel XXII):

*Bloedchemie.* Vergeleken met de kaliumdeficiënte controleratten was het plasmakalium in de kaliumbicarbonaat groep 0,9 mEq/l hoger. Het plasmanatrium en -chloride waren vrijwel gelijk. De alkalireserve was 4,9 mEq/l hoger. De pH was eveneens hoger.

TABEL XXII

*Eenmalige toediening aan kaliumdeficiënte ratten, na uitschakeling van de nierfunctie, van kaliumchloride of kaliumbicarbonaat: bloedchemie en karkasanalyse (exp. 4b).*

| groep | eenmalige toediening[1] | aantal | plasma Na | K | Cl | tot. $CO_2$ | pH | per kg vetvrij, nat weefsel Cl | $H_2O$ | $E_{Cl}$[2] | $E_{In}$[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | *6 mM/kg* | | *mEq/l* | *mEq/l* | *mEq/l* | *mEq/l* | | *mEq* | *g* | *g* | *g* |
| . | — | 4 | 143 | 2,2 | 89,2 | 29,2 | 7,50 | 35,4 | 716 | 361 | 228 |
| | | | *139–145* | *2,1–2,4* | *86,6–92,7* | *25,9–30,4* | *7,47–7,54* | *32,5–37,6* | *710–733* | *339–370* | *225–233* |
| . | KCl | 6 | 148 | 3,3 | 100,4 | 24,7 | 7,44 | 38,1 | 721 | 345 | 236 |
| | | | *146–152* | *2,7–3,9* | *95,9–106,8* | *23,4–26,5* | *7,37–7,49* | *35,7–40,2* | *708–740* | *326–361* | *224–252* |
| . | $KHCO_3$ | 4 | 145 | 3,1 | 86,4 | 34,1 | 7,55 | 32,6 | 709 | 344 | 230 |
| | | | *142–146* | *2,7–3,9* | *82,3–91,2* | *30,7–36,0* | *7,43–7,63* | *32,1–33,0* | *703–721* | *329–364* | *225–237* |
| ' | (groep 1–2) | | *** | *** | *** | ** | — | — | — | — | — |
| | (groep 1–3) | | — | *** | — | *** | — | — | — | — | — |
| | (groep 2–3) | | — | — | *** | *** | — | *** | — | — | — |

[1] Aan groep 1 werd 10 ml/kg van een 5 % oplossing van glucose toegediend.
[2] $E_{Cl}$ = chlorideruimte.
[3] $E_{In}$ = inulineruimte.

Bij vergelijking van de kaliumbicarbonaat en de -chloride groep, viel op dat het plasmakalium en -natrium vrijwel even hoog waren. Het plasmachloride was in de kaliumbicarbonaat groep 14,0 mEq/l lager, terwijl de alkalireserve 9,4 mEq/l hoger was. De pH was eveneens hoger. *De extracellulaire ruimte.* Er was geen verschil tussen de drie groepen in de grootte van de inuline- en chlorideruimte.

*Experiment 4c*

Dit verliep geheel als exp. 4b. Er werd nu geen karkasanalyse, daarentegen wel onderzoek van spier en huid verricht.

RESULTATEN (Tabel XXIII):

*Bloedchemie.* De bevindingen waren vrijwel identiek aan die van exp. 4b. *Spier.* Tussen de kaliumbicarbonaat en -chloride groep bestond vrijwel geen verschil in spierkalium en -natrium, en in de grootte van de chlorideruimte. Het spierchloride van de kaliumbicarbonaat groep was in geringe mate lager dan dat van de kaliumchloride groep.

Het intracellulaire spierkalium van de kaliumbicarbonaat groep was even hoog als dat van de kaliumchloride groep (resp. 85,7 en 87,7

TABEL XXIII A

*Eenmalige toediening aan kaliumdeficiënte ratten, na uitschakeling van de nierfunctie, van kaliumchloride of kaliumbicarbonaat: bloedchemie (exp. 4c)* [1].

| groep | eenmalige toediening [2] | aantal | plasma | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Na | K | Cl | tot. $Co_2$ | pH |
| | *6 mM/kg* | | *mEq/l* | *mEq/l* | *mEq/l* | *mEq/l* | |
| 1. | — | 9 | 147 | 2,0 | 84,5 | 27,7 | 7,51 |
| | | | *144–154* | *1,7–2,4* | *79,3–91,4* | *23,4–30,4* | *7,44–7,61* |
| 2. | KCl | 10 | 155 | 2,8 | 100,7 | 22,4 | 7,42 |
| | | | *153–159* | *2,5–3,6* | *96,5–108,3* | *18,7–24,5* | *7,33–7,53* |
| 3. | $KHCO_3$ | 10 | 154 | 2,5 | 83,8 | 33,8 | 7,55 |
| | | | *149–160* | *2,1–2,9* | *80,2–87,9* | *31,0–37,1* | *7,47–7,64* |
| P (groep 1–2) | | | *** | *** | *** | *** | ** |
| (groep 1–3) | | | *** | *** | — | *** | — |
| (groep 2–3) | | | — | ** | *** | *** | *** |

[1] Zie tabel XVI.
[2] Aan groep 1 werd 10 ml/kg van een 5 % oplossing van glucose toegediend.

TABEL XXIII B

*Eenmalige toediening aan kaliumdeficiënte ratten, na uitschakeling van de nierfunctie, van kaliumchloride of kaliumbicarbonaat: spier (exp. 4c).*

| groep | eenmalige toediening | per kg vetvrij, nat weefsel | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Na | K | Cl | $H_2O$ | $E_{Cl}$ [1] | $Na_I$ [2] | $K_I$ [2] |
| | *6 mM/kg* | *mEq* | *mEq* | *mEq* | *g* | *g* | *mEq* | *mEq* |
| 1. | — | 47,9 | 72,4 | 10,8 | 763 | 116 | 30,8 | 72,2 |
| | | *40,1–54,2* | *66,0–79,2* | *10,0–12,1* | *755–769* | *102–132* | *21,1–39,2* | *65,8–78,9* |
| 2. | KCl | 41,1 | 88,0 | 13,4 | 764 | 121 | 22,2 | 87,7 |
| | | *36,6–48,6* | *79,7–95,0* | *12,1–14,9* | *757–769* | *102–133* | *17,2–31,9* | *79,3–94,6* |
| 3. | $KHCO_3$ | 42,7 | 86,0 | 11,3 | 766 | 122 | 23,9 | 85,7 |
| | | *36,9–48,4* | *78,7–94,2* | *9,8–11,9* | *761–771* | *106–131* | *19,3–29,2* | *78,4–93,9* |
| P (groep 1–2) | | ** | *** | *** | — | — | *** | *** |
| (groep 1–3) | | — | *** | — | — | — | * | *** |
| (groep 2–3) | | — | — | *** | — | — | — | — |

[1] $E_{Cl}$ = chlorideruimte.
[2] $Na_I$ en $K_I$ = intracellulair natrium (kalium), berekend met behulp van de chlorideruimte.

TABEL XXIII C

*Eenmalige toediening aan kaliumdeficiënte ratten, na uitschakeling van de nierfunctie, van kaliumchloride of kaliumbicarbonaat: huid (exp. 4c)*

| groep | eenmalige toediening | per kg vetvrij. nat weefsel Na | K | Cl | $H_2O$ |
|---|---|---|---|---|---|
| | *6 mM/kg* | *mEq* | *mEq* | *mEq* | *g* |
| 1. | — | 60,1 | 29,1 | 52,9 | 681 |
| | | *55,3–63,6* | *25,0–33,2* | *45,9–57,0* | *670–791* |
| 2. | KCl | 63,8 | 31,5 | 62,2 | 686 |
| | | *60,2–67,6* | *29,2–34,1* | *52,3–68,1* | *670–697* |
| 3. | $KHCO_3$ | 62,7 | 30,3 | 52,4 | 676 |
| | | *60,0–68,0* | *27,7–33,7* | *48,0–59,0* | *650–702* |
| P (groep 1–2) | | *** | * | *** | — |
| (groep 1–3) | | — | — | — | — |
| (groep 2–3) | | — | — | *** | — |

mEq/kg). Hetzelfde werd ook voor het intracellulaire spiernatrium gevonden (resp. 23,9 en 22,2 mEq/kg). Er was weer een duidelijk verband tussen de afneming van het intracellulaire kaliumgehalte en de toeneming van het intracellulaire natriumgehalte van de spier (Fig. 18). Zowel in

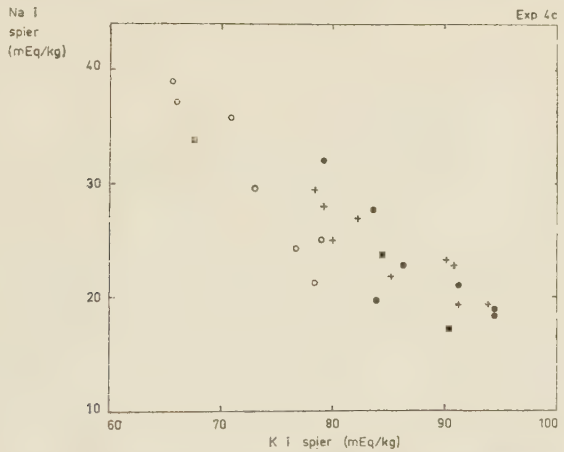


FIG. 18 Eenmalige toediening aan kaliumdeficiënte ratten, na uitschakeling van de nierfunctie, van kaliumchloride of kaliumbicarbonaat (exp. 4c). Verband tussen het intracellulaire kaliumgehalte en het intracellulaire natriumgehalte van de spier (in mEq per kg vetvrij, nat weefsel). Afneming van het intracellulaire kaliumgehalte van de spier gaat gepaard met toeneming van het natriumgehalte. Toediening van kaliumbicarbonaat en kaliumchloride heeft hetzelfde effect op het intracellulaire kalium- en natriumgehalte van de spier.
○ = ongerepleerde ratten.
+ = met kaliumbicarbonaat gerepleerde ratten.
● = met kaliumchloride gerepleerde ratten.

de kaliumbicarbonaat als -chloride groep was de toeneming van kalium in de spiercellen groter (resp. 13,5 en 15,5 mEq/kg) dan de afneming van natrium (resp. 6,9 en 8,6 mEq/kg).
*Huid.* Er waren slechts geringe verschillen in kalium- en natriumgehalte van de huid tussen de drie groepen. Het chloridegehalte van de huid was in de kaliumchloride groep hoger dan in de beide andere groepen.

### SAMENVATTING (Experimenten 4a, 4b en 4c)

De veranderingen in de bloedchemie waren bij de experimenten 4a, 4b en 4c vrijwel identiek. De extracellulaire alkalose kon bij de kaliumdeficiënte dieren, na uitschakeling van de nierfunctie, door toediening van kaliumchloride worden opgeheven. De extracellulaire alkalose nam door toediening van kaliumbicarbonaat toe (exp. 4b en 4c). De inulineruimte en de chlorideruimte veranderden vrijwel niet. Er was geen verschil in de mate, waarin het intracellulaire kaliumdeficit van de spier werd opgeheven door repletie met kaliumchloride of met kaliumbicarbonaat. Ook het intracellulaire natriumgehalte was, na repletie met beide kaliumzouten, gelijk. De toeneming van het intracellulaire kalium in de spier (exp. 4c) door toediening van een kaliumzout was groter dan de afneming van natrium. De chlorideruimte van de spier was na toediening van kaliumchloride of kaliumbicarbonaat even groot.

## ALGEMENE CONCLUSIES

De resultaten van deze onderzoekingen bij ratten laten de volgende conclusies toe:

1. Met kaliumarm dieet en DOC kon bij ratten een hypokaliaemische, hypochloraemische alkalose teweeggebracht worden. Het kaliumdeficit bedroeg 20—30 % van het totale kaliumgehalte van het lichaam. Bij alle kaliumdeficiënte ratten werd een chloridetekort gevonden, variërend van 4—8 mEq/kg. Door toediening van kaliumchloride kon binnen tien dagen volledige repletie met verdwijning van alle waarneembare verschijnselen van kaliumdeficiëntie worden bereikt (exp. 2a en 2b).
2. De inuline- en de chlorideruimte van de kaliumdeficiënte ratten waren in de eerste experimenten (1a en 1b) groter dan die van de controledieren. In de latere experimenten waren verschillen vrijwel afwezig. Dit hangt mogelijk samen met de sterkere kaliumdepletie van de in de eerste experimenten gebruikte, jongere, ratten.

3. De som van kalium en natrium in het karkas van de kaliumdeficiënte ratten was in alle experimenten even groot als die van de controledieren.
4. De veranderingen, door kaliumdeficiëntie veroorzaakt, in het kalium-, natrium- en chloridegehalte van de spier waren per gewichtseenheid circa tweemaal zo groot als die van het karkas. In die experimenten, waarin aan de ratten tijdens de depletiefase DOC was toegediend, was de intracellulaire toeneming van natrium in de spier kleiner dan de afneming van het kalium (exp. 2a en 3).
5. In de huid waren de veranderingen relatief geringer dan in de rest van het karkas. Het kalium- en het chloridegehalte van de huid namen bij repletie toe. Het natriumgehalte bleef opmerkelijk constant.
6. Toen in de depletiefase geen DOC was toegediend (exp. 2b), ontstond toch een hypokaliaemische, hypochloraemische alkalose. Bij de repletie ontstond een sterke hypernatriaemie. Het gelukte niet hiervoor een verklaring te vinden. Het kaliumdeficit van de spier was kleiner dan in de andere experimenten. De intracellulaire toeneming van natrium in de spier was hier niet, zoals in exp. 2a en 3, kleiner dan de afneming van het kalium.
7. Om de hypokaliaemische, hypochloraemische alkalose bij kaliumdeficiëntie volledig op te heffen, was toediening van chloride in de repletiefase noodzakelijk. Wel werd na toediening van kaliumbicarbonaat een gedeeltelijke aanvulling van het kaliumdeficit gezien. De extracellulaire alkalose bleef echter bestaan. De gedeeltelijke opheffing van de hypochloraemie en het chloride-deficit in het karkas, zijn te verklaren door de retentie van kleine hoeveelheden chloride in de chloride-arme voeding. Een gedeeltelijke opheffing van het kaliumdeficit was dus reeds voldoende om de terugresorptie van chloride door de niertubuli te doen toenemen.
8. Bij *gedeeltelijke* repletie na uitschakeling van de nierfunctie werd het toegediende kalium snel in de intracellulaire ruimte opgenomen. Het maakte hierbij geen verschil of kaliumchloride dan wel kaliumbicarbonaat werd toegediend (exp. 4b en 4c). In deze experimenten werd per opgenomen kaliumion minder dan één natriumion uit de cellen naar de extracellulaire ruimte verdrongen. Door toediening van kaliumchloride werd de extracellulaire alkalose opgeheven. Toediening van kaliumbicarbonaat versterkte de extracellulaire alkalose.

In dit onderzoek werd daar, waar „zuivere" kaliumdeficiëntie zonder extracellulaire uitdroging bestond (patiënten 2, 3, 4 en alle kaliumdeficiënte ratten), steeds een vermindering van het kalium- en chloridegehalte en een vermeerdering van het natriumgehalte van het lichaam gevonden. Bij de patiënten kon met behulp van balansstudies aannemelijk worden gemaakt, dat er tijdens repletie met een kaliumzout vrijwel evenveel natrium verloren ging als er kalium werd geretineerd (Tabel XXIV). Bij alle dierexperimenten bleef het gemiddelde van de som van

TABEL XXIV

*Cumulatieve kalium- en natriumbalans bij patiënten met kaliumdeficiëntie zonder extracellulaire uitdroging gedurende repletie met een kaliumzout.*

| pat. [1] | cum. balans Na | cum. balans K |
|---|---|---|
| | *mEq* | *mEq* |
| 2 | — 464 | + 373 |
| 3 | — 528 | + 574 |
| 4 | — 640 | + 781 |

[1] Patiënte 2 had anorexia nervosa met kaliumdeficiëntie. Patiënten 3 en 4 leden aan primair hyperaldosteronisme (zie Hoofdstuk V).

natrium- en kaliumgehalte van het karkas vóór en tijdens repletie met kalium vrijwel gelijk (Tabel XXV).† Het verlies van het intracellulaire kation kalium werd dus bijna geheel gecompenseerd door de retentie van het, normaliter voornamelijk extracellulaire, kation natrium. Deze compensatie was vooral bij de dierexperimenten vrijwel volledig. Voorts moest er dus tijdens de depletiefase, ondanks een hoog chloridegehalte van het dieet (als regel 7 mEq/kg rat per dag), meer chloride verloren zijn gegaan dan er was opgenomen. De extracellulaire concentratie van bicarbonaat en de pH van het bloed waren hierbij toegenomen.

† Per experiment zijn deze gemiddelde gehalten vergeleken door middel van de toets van Kruskal en Wallis. De vier experimenten leveren uitkomsten op, die niet significant zijn bij een 5 % drempel (exp. 1a: $0{,}50 > P > 0{,}30$; exp. 2a: $0{,}70 > P > 0{,}50$; exp. 2b: $0{,}10 > P > 0{,}05$; exp. 3: $0{,}50 > P > 0{,}30$).

TABEL XXV

*Som van gemiddeld kalium- en natriumgehalte van het karkas van kaliumdeficiënte ratten voor en tijdens repletie met een kaliumzout, en van normale ratten.*

| exp. | groep [1] | per kg vetvrij, nat weefsel | | |
|---|---|---|---|---|
| | | K | Na | K + Na |
| | | *mEq* | *mEq* | *mEq* |
| 1a | 1 | 57,1 | 77,7 | 134,8 |
| | 2 | 80,3 | 57,3 | 137,6 |
| 2a | 1 | 58,3 | 68,9 | 127,2 |
| | 2 | 73,3 | 56,6 | 129,9 |
| | 3 | 75,8 | 53,3 | 129,1 |
| | 4 | 76,3 | 52,1 | 128,4 |
| 2b | 1 | 57,6 | 68,0 | 125,6 |
| | 2 | 74,8 | 56,0 | 130,8 |
| | 3 | 75,4 | 54,4 | 129,9 |
| | 4 | 73,7 | 52,1 | 125,8 |
| 3 | 1 | 57,8 | 62,3 | 120,1 |
| | 2 | 66,1 | 55,5 | 121,6 |
| | 3 | 65,9 | 56,3 | 122,1 |
| | 4 | 72,5 | 51,2 | 123,7 |

[1] In exp. 1a kaliumdeficiënte (groep 1) en normale ratten (groep 2). In exp. 2a en 2b kaliumdeficiënte (groep 1) en toenemend met kaliumchloride gerepleerde (groepen 2–4) ratten. In exp. 3 kaliumdeficiënte (groep 1) en toenemend met kaliumbicarbonaat (groepen 2 en 3) of met kaliumchloride (groep 4) gerepleerde ratten (zie Hoofdstuk VI).

Men kan nu trachten uit de verkregen directe gegevens de veranderingen in het intracellulaire natrium- en kaliumgehalte af te leiden. Men dient hierbij echter rekening te houden met het feit, dat men slechts de beschikking heeft over gebrekkige methoden om het extracellulaire volume te bepalen. Hierop werd in Hoofdstuk IV ingegaan. Er werd tevens op gewezen, dat de indeling van het lichaam in een extra- en een intracellulaire ruimte een schematische vereenvoudiging is, die niet met de werkelijkheid overeenkomt. Wij willen in het volgende aan de hand van onze eigen gegevens enige gebreken van de methoden ter bepaling van de extracellulaire ruimte bespreken.

Bij klinische studies wordt de extracellulaire ruimte vaak berekend op basis van het lichaamsgewicht. In navolging van Lavietes e.a. (1936) en Cooke e.a. (1952) neemt men hierbij meestal aan, dat de extracellulaire ruimte normaliter 20 % van het lichaamsgewicht bedraagt. Toepassing van deze methode op de gegevens verkregen uit de balansstudies (Tabel XXVI) en uit de dierexperimenten (Tabel XXVII) zou leiden tot de conclusie, dat repletie met kaliumchloride steeds een toeneming van het

TABEL XXVI

*Veranderingen in de indirect berekende chlorideruimte (Δ E) van kaliumdeficiënte patiënten voor en na repletie met een kaliumzout, uitgaande van een geschatte waarde van 20 % of 27 % van het lichaamsgewicht voor het normale extracellulaire volume in vergelijking met de veranderingen in het lichaamsgewicht.*

| pat. [1] | Δ E (20 %) | Δ E (27 %) | Δ gewicht |
|---|---|---|---|
| | *l* | *l* | *kg* |
| 1 | + 17,3 | + 13,2 | + 3 |
| 2 | — 0,8 | — 0,7 | — 0,5 |
| 3 | + 0,7 | + 0,1 | — 0,7 |
| 4 | + 1,0 | + 0,4 | — 1,7 |

[1] Patiënten 1 en 2 hadden anorexia nervosa met kaliumdeficiëntie. Patiënten 3 en 4 leden aan primair hyperaldosteronisme.

TABEL XXVII

*Veranderingen in de indirect berekende gemiddelde chlorideruimte (Δ E) van kaliumdeficiënte ratten na repletie met een kaliumzout (in exp. 1a vergeleken met normale controledieren), uitgaande van een geschatte waarde van 20 % en 27 % van het lichaamsgewicht voor het normale extracellulaire volume. Ter vergelijking worden de door bepaling gevonden veranderingen in de chlorideruimte gegeven (Δ $E_{Cl}$).*

| exp. | Δ E (20 %) | Δ E (27 %) | Δ $E_{Cl}$ |
|---|---|---|---|
| | *g/kg* | *g/kg* | *g/kg* |
| 1a | + 24 | — 63 | — 15 |
| 1b | — 1 | — 94 | — 53 |
| 2a | + 27 | — 59 | 0 |
| 2b | + 49 | — 34 | + 27 |
| 3 | + 52 | + 37 | + 7 |

extracellulaire volume ten gevolge zou hebben. Bij patiënte 1 zou deze toeneming zelfs de ongeloofwaardige waarde van 17,3 l bereiken. De directe bepaling van de chlorideruimte bij ratten leert echter, dat deze ruimte tijdens repletie onveranderd blijft (exp. 2a, 2b en 3) of zelfs afneemt (exp. 1a en 1b). Indien men op grond van recentere gegevens (Edelman, 1959) aanneemt, dat de normale extracellulaire ruimte 27 % van het lichaamsgewicht is, hetgeen redelijk overeenkomt met de door ons

gevonden waarden voor ratten van 26—30 % van het lichaamsgewicht (Tabel XXVIII), worden sommige van deze discrepanties opgeheven, maar niet alle. Het is in ieder geval duidelijk, dat een toeneming van de chlorideruimte, als bij patiënte 1 werd gevonden, nooit een juiste afspiegeling van de werkelijke verandering in de extracellulaire ruimte kan zijn. Zoals in Hoofdstuk II werd besproken (Tabel I, blz. 7), zijn dergelijke extreme veranderingen van de chlorideruimte ook door anderen gevonden. Wij menen dus, dat de zogenaamde indirecte berekening van de extracellulaire ruimte, en met behulp hiervan de intracellulaire samenstelling, zoals deze bij klinische studies wordt toegepast, met zeer veel terughoudendheid moet worden beschouwd. Berekening van het intracellulaire natrium- en kaliumgehalte bij de door ons onderzochte patiënten werd dan ook nagelaten.

TABEL XXVIII

*De gemiddelde extracellulaire ruimte van normale, c.q. volledig met kaliumchloride gerepleerde ratten, berekend met behulp van de door bepaling gevonden chlorideruimte* [1]

| exp. | extracellulaire ruimte |
|---|---|
| | *g/100 g* [2] |
| 1a | 29,3 |
| 1b | 30,1 |
| 2a | 26,0 |
| 2b | 27,0 |
| 3 | 27,4 |

[1] Berekening van de chlorideruimte volgens Cheek (1956) met een factor voor het chloride, dat zich niet homogeen binnen de extracellulaire ruimte bevindt. Aangezien bij ons onderzoek het transcellulaire water in het lumen van de tractus digestivus verwijderd was, werd niet een factor van 0,87 maar van 0,90 gebruikt.

[2] Vers, niet vetvrij weefsel.

Getracht werd om in de dierexperimenten een indruk te krijgen van de waarde van de directe bepaling van de chlorideruimte in vergelijking met de inulineruimte. Hiertoe werden de verdelingsruimten van inuline en chloride onderling vergeleken bij kaliumdeficiënte en normale, c.q. met kalium gerepleerde, ratten. Indien deze beide verdelingsruimten onder alle omstandigheden in een vaste verhouding tot de werkelijke extracellulaire ruimte stonden, zou te verwachten zijn, dat ook hun onderlinge verhouding constant zou blijven. Dit bleek niet het geval te zijn. Bij de kaliumdeficiënte ratten nam de inulineruimte steeds een groter percentage van de chlorideruimte in dan bij de normale controledieren

(Fig. 19). Verder nam dit percentage in geringe mate toe, indien na uitschakeling van de nierfunctie aan kaliumdeficiënte ratten kaliumchloride werd toegediend (Fig. 20). Dit wijst er op, dat de verhouding van de verdelingsruimte van inuline, of van chloride, of van beide, tot de werkelijke extracellulaire ruimte bij kaliumdeficiëntie ten opzichte van de normale toestand veranderd was. In Hoofdstuk IV werd de mogelijkheid besproken, dat de verdelingsruimte van inuline bij ernstige kaliumdeficiëntie vergroot zou kunnen zijn, doordat inuline in het

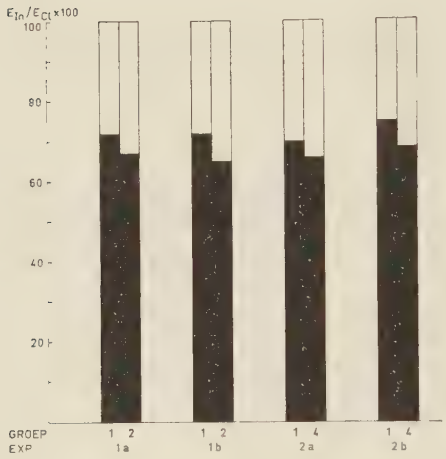


FIG. 19 De gemiddelde inulineruimte van kaliumdeficiënte en normale controle, c.q. volledig gerepleerde, groepen ratten, als percentage van de chlorideruimte (exp. 1a, 1b, 2a en 2b). De inulineruimte van de ongerepleerde ratten (groep 1) neemt steeds een groter percentage van de chlorideruimte in, dan die van de normale (groep 2) c.q. gerepleerde dieren (groep 4).

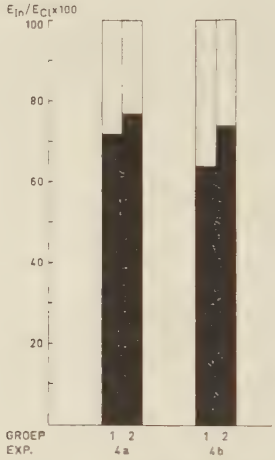


FIG. 20 De gemiddelde inulineruimte van kaliumdeficiënte groepen ratten en de inulineruimte van kaliumdeficiënte ratten, aan wie kaliumchloride was toegediend na uitschakeling van de nierfunctie, als percentage van de chlorideruimte (exp. 4a en 4b). De inulineruimte van de ongerepleerde kaliumdeficiënte ratten (groep 1) neemt een kleiner percentage van de chlorideruimte in dan die van de gedeeltelijk gerepleerde „genefrectomeerde" dieren (groep 2).

lumen van de tractus digestivus verloren is gegaan. Zoals uit Tabel XXIX blijkt, werd bij de verschillende groepen kaliumdeficiënte ratten steeds ongeveer dezelfde verhouding van de inuline- tot de chlorideruimte gevonden. Aangezien de mate van kaliumdeficiëntie in deze experimenten uiteenliep, wijst dit er op, dat de afwijkingen in de tractus digestivus in deze experimenten geen belangrijke invloed hadden op de grootte van de inulineruimte. Er mag dus inderdaad worden verondersteld, dat bij repletie met kaliumchloride een niet-homogene verdeling van het chloride in de extracellulaire ruimte, of een toeneming van het intracellulaire chloride, tot een veranderde verhouding tussen chlorideruimte en

extracellulaire ruimte leidt. Men zou zich kunnen voorstellen, dat tijdens langzame repletie met kaliumchloride op deze wijze bepaalde chloridedepots, bijvoorbeeld in het bindweefsel, worden aangevuld, ofschoon een chloride „overschot", zoals bij patiënte 1 werd gevonden, moeilijk hiermede te verklaren is. Het gelukte in de dierexperimenten evenwel niet om aan te tonen waarop de veranderde verhouding na repletie berustte. Hierbij kan opgemerkt worden, dat er geen aanwijzingen waren, dat repletie met kaliumchloride tot een overmaat aan chloride in de huid leidde. Uit Fig. 21 is af te lezen, dat het chloridegehalte van de huid hoger was dan overeenkwam met de verhouding tussen chloride en natrium in het extracellulaire water. Behalve in exp. 2b nam echter

TABEL XXIX

*De gemiddelde inulineruimte ($E_{In}$) als percentage van de chlorideruimte ($E_{Cl}$) van kaliumdeficiënte ratten, vergeleken met de mate van kaliumdeficiëntie, uitgedrukt in kaliumdeficit van het karkas ($\Delta K$) als percentage van het totale kaliumgehalte van het karkas ($K_T$) van de controledieren.*

| exp. | $E_{In}/E_{Cl} \times 100$ | $\Delta K/K_T \times 100$ |
|---|---|---|
| 1a | 71,5 | — 29 |
| 1b | 71,5 | |
| 2a | 69,5 | — 24 |
| 2b | 74,9 | — 22 |
| 3 | 71,8 | — 20 |

verhoudingsgewijs het verschil tussen het berekende en het werkelijk gevonden chloridegehalte van de huid bij repletie met kalium niet toe.

Hoewel er geen aanwijzingen waren, dat de verhouding van inulineruimte en extracellulaire ruimte door kaliumdeficiëntie sterk veranderde, is de inulineruimte, zoals deze door ons werd gemeten, zeker niet kwantitatief gelijk aan de extracellulaire ruimte. In Hoofdstuk IV werd nog op andere bezwaren van het gebruik van de inulineruimte gewezen.

Uit het bovenstaande volgt in elk geval, dat het gebruik zowel van de indirect als direct bepaalde chlorideruimte van het karkas, alsmede van de inulineruimte, bij de berekening van de intracellulaire veranderingen van het gehele lichaam bij kaliumdeficiëntie tot onjuiste conclusies zou leiden.

Zoals in Hoofdstuk IV is uiteengezet, is er slechts één weefsel, waarvan de extracellulaire ruimte, o.a. met behulp van de verdelingsruimte van chloride, met enige nauwkeurigheid is te meten, nl. de spier. Dit blijkt uit onderzoekingen van Eckel e.a. (1959), die konden aantonen, dat

zowel bij de normale, als bij de kaliumdeficiënte rat de chloride- en raffinoseruimte van de spier vrijwel even groot zijn. Men zou zich kunnen afvragen in hoeverre de afwijkingen in de spier bij kaliumdeficiëntie representatief zijn voor die van het gehele lichaam. Gegevens hierover worden in de literatuur niet vermeld. In onze dierexperimenten waren de veranderingen van kalium en natrium in de spier door kaliumdeficiëntie bijna tweemaal groter dan die van het karkas. In de andere tot dusverre onderzochte weefsels, namelijk de lever (Gardner e.a., 1950), de nieren (Cooke e.a., 1952; Iacobellis e.a., 1955), en de erythrocyten

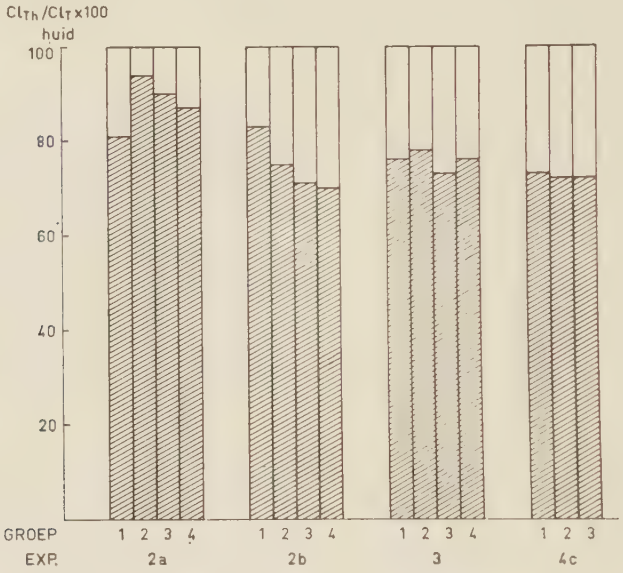


FIG. 21 De theoretisch op basis van het natriumgehalte te verwachten hoeveelheid chloride in de huid ($Cl_{Th}$), als percentage van het werkelijk gevonden chloridegehalte van de huid ($Cl_T$) bij exp. 2a, 2b, 3 en 4c. In experiment 2a en 2b kaliumdeficiënte (groep 1) en met kaliumchloride gerepleerde (groepen 2–4) ratten. In experiment 3 kaliumdeficiënte (groep 1), met kaliumbicarbonaat (groepen 2 en 3) en met kaliumchloride (groep 4) gerepleerde ratten. In experiment 4c eenmalige toediening van glucose (groep 1), kaliumchloride (groep 2) en kaliumbicarbonaat (groep 3) aan kaliumdeficiënte ratten, na uitschakeling van de nierfunctie.

(Eliel e.a., 1950; Schwartz en Relman, 1953; Roegholt, 1955), werden bij kaliumdeficiëntie, vergeleken met de normale toestand, slechts geringe veranderingen in het kaliumgehalte gevonden. In het hier beschreven onderzoek waren ook de veranderingen in de huid relatief gering.

Een onderzoek van Caster e.a. (1956), waarbij o.a. gebruik werd gemaakt van de bepaling van actomyosine van het karkas, heeft uitgewezen, dat de spiermassa van een normale rat van 300 g circa 45 % van

het totale lichaamsgewicht bedraagt (vrijwel hetzelfde percentage werd ook bij de normale man gevonden, Forbes, 1953). Aangezien ratten van een dergelijk gewicht gemiddeld voor 10 % uit vet bestaan, kan het gewicht van de spiermassa op circa 50 % van dat van het vetvrije karkas worden geschat. Het stikstofgehalte van het karkas van kaliumdeficiënte ratten is gelijk aan dat van normale dieren (zie Tabel IV, blz. 23). Er werd derhalve aangenomen, dat ook bij kaliumdeficiënte ratten de spiermassa 50 % van het gewicht van het vetvrije karkas bedraagt. Indien men dus de electrolyten in 0,5 kg natte vetvrije spier aftrekt van die in 1 kg nat vetvrij karkas, krijgt men de electrolytensamenstelling van het „spierloze karkas". Van het kaliumgehalte van het karkas van een niet-kaliumdeficiënte rat bevindt circa 65 %, en van het natriumgehalte circa 25 %, zich in de spiermassa (Fig. 22 en 23). Zowel het gemiddelde kalium- als

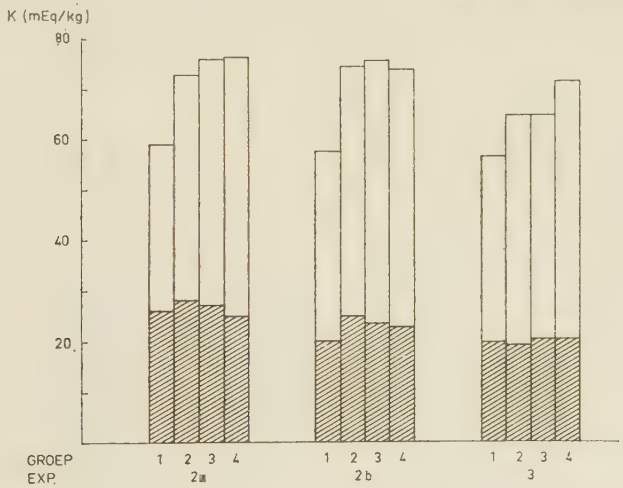


FIG. 22 Het kaliumgehalte van het gehele karkas en het gedeelte, dat zich buiten de spieren bevindt (in mEq per kg vetvrij, nat weefsel), in exp. 2a, 2b en 3. In experiment 2a en 2b kaliumdeficiënte (groep 1) en met kaliumchloride gerepleerde (groepen 2–4) ratten. In experiment 3 kaliumdeficiënte (groep 1), met kaliumbicarbonaat (groepen 2 en 3) en met kaliumchloride (groep 4) gerepleerde ratten. De totale kolomhoogte = het kaliumgehalte van het karkas, het gearceerde gedeelte = het kaliumgehalte van het „spierloze karkas".

het natriumgehalte van het „spierloze karkas" blijkt vrijwel constant te zijn onder alle experimentele condities van dit onderzoek (Tabel XXX).[1] Ook de aard van het kaliumzout, waarmee werd gerepleerd, had geen invloed op het kalium- en natriumgehalte van het „spierloze karkas".

[1] Per experiment zijn deze gemiddelde gehalten vergeleken door middel van de toets van Kruskal en Wallis. De drie experimenten leveren uitkomsten op, die niet significant zijn bij een 5 % drempel. (Voor het kaliumgehalte, exp. 2a: $0{,}30 > P > 0{,}20$; exp. 2b: $0{,}20 > P > 0{,}10$; exp. 3: $0{,}50 > P > 0{,}30$. Voor het natriumgehalte, exp. 2a: $0{,}50 > P > 0{,}30$; exp. 2b: $0{,}80 > P > 0{,}70$; exp. 3: $0{,}70 > P > 0{,}50$).

Voorts bleek bij eenmalige toediening van 6 mEq kalium per kg lichaamsgewicht (of circa 6,6 mEq/kg vetvrij gewicht) na uitschakeling van de nierfunctie, het kaliumgehalte van de spier met iets meer dan tweemaal deze waarde te stijgen (13,6—15,6 mEq/kg; exp. 4c, Tabel XXIII, blz. 74). Hiermee is dus de in de literatuur bestaande indruk bevestigd, dat kaliumdeficiëntie voornamelijk veranderingen van kalium en natrium in de spieren teweegbrengt, en dat de veranderingen in de rest van het lichaam kwantitatief veel minder belangrijk zijn.

Deze waarneming onderstreept het verschil tussen de verschillende lichaamscellen in de mate, waarin het kalium uitwisselbaar is voor een ander kation. Mogelijk houdt de gemakkelijke uitwisselbaarheid van kalium en natrium in de spier verband met de contractiele functie. Het gedeelte van het kalium, dat in het sarcolemna gelegen is, zou sneller kunnen uitwisselen, dan dat in andere delen van de spiercel (Davson,

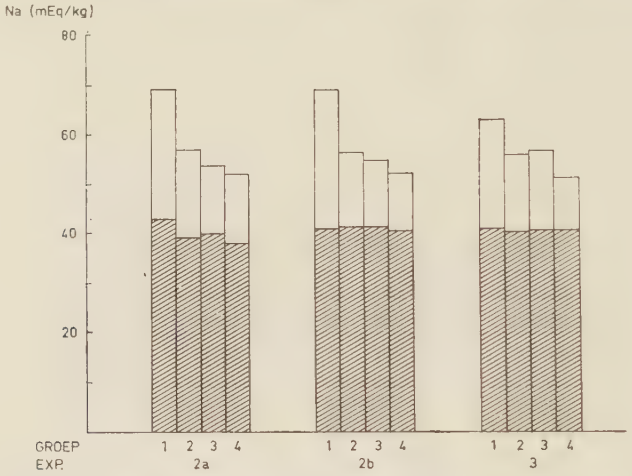


FIG. 23 Het natriumgehalte van het gehele karkas en het gedeelte dat zich buiten de spieren bevindt (in mEq per kg vetvrij, nat weefsel) in exp. 2a, 2b en 3. In experiment 2a en 2b kaliumdeficiënte (groep 1) en met kaliumchloride gerepleerde (groepen 2–4) ratten. In experiment 3 kaliumdeficiënte (groep 1), met kaliumbicarbonaat (groepen 2 en 3) en met kaliumchloride (groep 4) gerepleerde ratten. De totale kolomhoogte = het natriumgehalte van het karkas, het gearceerde gedeelte = het natriumgehalte van het „spierloze karkas".

1959). Zo kan men zich ook voorstellen, dat het grootste gedeelte van het kalium in andere lichaamscellen gelegen is binnen intracellulaire structuren. Hierover is nog weinig bekend. De bovenstaande bevinding past volkomen bij de klinische ervaring, dat kaliumdeficiëntie (naast stoornissen van de nierfunctie) hoofdzakelijk tot stoornissen in de functie van de spieren aanleiding geeft.

Het is dus duidelijk dat de veranderingen in het kalium- en natrium-

gehalte van het gehele lichaam door kaliumdeficiëntie vrijwel uitsluitend in de spier plaats vinden. Bij de beantwoording van de vraag, welke verschillen door kaliumdeficiëntie ontstaan in het intracellulaire kalium- en natriumgehalte van het lichaam, kan derhalve worden volstaan met een onderzoek naar de electrolytensamenstelling van de spier.

Het ligt voor de hand om te veronderstellen, dat de extracellulaire alkalose bij kaliumdeficiëntie veroorzaakt wordt door de veranderde samenstelling van de cellen. Hierbij zal men, gezien het bovenstaande, in de eerste plaats aan de spiercellen denken. In de tweede plaats is het mogelijk, dat de veranderde samenstelling van de niertubuluscellen de metabole alkalose doet ontstaan en deze vervolgens in stand houdt.

De meest bekende, en nog steeds aangehaalde, hypothese over het verband tussen de cellulaire veranderingen en de extracellulaire alkalose

TABEL XXX

*Berekende hoeveelheid kalium en natrium van kaliumdeficiënte en gerepleerde ratten, die zich buiten de spiermassa bevindt.*

| exp. | groep [1] | het „spierloze karkas" [2] | |
|---|---|---|---|
| | | K | Na |
| | | *mEq/kg* | *mEq/kg* |
| 2a | 1 | 25,9 | 42,7 |
| | 2 | 28,3 | 38,5 |
| | 3 | 26,9 | 39,7 |
| | 4 | 24,1 | 37,3 |
| 2b | 1 | 20,0 | 40,7 |
| | 2 | 24,4 | 41,0 |
| | 3 | 23,5 | 41,2 |
| | 4 | 22,8 | 39,6 |
| 3 | 1 | 19,8 | 40,6 |
| | 2 | 18,6 | 39,1 |
| | 3 | 20,5 | 39,9 |
| | 4 | 20,7 | 40,0 |

[1] In exp. 2a en 2b kaliumdeficiënte (groep 1) en toenemend met kaliumchloride (groepen 2–4) gerepleerde ratten. In exp. 3 kaliumdeficiënte (groep 1) en toenemend met kaliumbicarbonaat (groepen 2 en 3) of met kaliumchloride (groep 4) gerepleerde ratten.

[2] Berekend als kalium (natrium) in 1 kg vetvrij, nat karkas minus kalium (natrium) in 0,5 kg vetvrij, nat spierweefsel.

is afkomstig van Cooke e.a. (1952) uit de groep van Darrow. Zoals in Hoofdstuk II werd uiteengezet, meenden deze onderzoekers, dat het intracellulaire kationdeficit tijdens kaliumdeficiëntie door waterstofionen werd gecompenseerd. Hierbij zou tegen drie kaliumionen, die uit de cel werden verloren, één waterstofion door de cel worden opgenomen.

„Verschuiving" van waterstofionen van de extra- naar de intracellulaire ruimte zou leiden tot een extracellulaire alkalose en intracellulaire acidose. Uiteraard is dit een onjuiste beschrijving van een dynamisch gebeuren, waarbij de waterstofionen intracellulair bij stofwisselingsprocessen ontstaan. De hypochloraemie zou hierbij ontstaan niet door een absoluut tekort aan chloride, maar door vergroting van de extracellulaire ruimte tijdens kaliumdeficiëntie (Cooke e.a., 1954). Volledige repletie van het kaliumdeficit met opheffing van de extracellulaire alkalose zou dus mogelijk zijn zonder chloride toe te dienen (Cooke e.a., 1954). Indien deze hypothese, die door de meeste onderzoekers werd overgenomen (Holliday en Segar, 1957; Welt, 1959) juist was, zou men bij kaliumdeficiëntie met extracellulaire alkalose verwachten, dat:

1. er een correlatie tussen het kationdeficit en de mate van extracellulaire alkalose zou worden gevonden,
2. er een intracellulaire acidose zou bestaan en dus gedurende repletie met kalium de waterstofionenbalans negatief of in evenwicht zou zijn,
3. de extracellulaire alkalose zou zijn op te heffen door toediening van kalium zonder chloride,
4. ook de hypochloraemie zou zijn op te heffen door toediening van kalium zonder chloride,
5. gedurende kaliumdeficiëntie de extracellulaire ruimte steeds groter zou zijn dan na repletie.

Met de gegevens, verkregen uit de balansstudies en de dierexperimenten, was het mogelijk deze gevolgtrekkingen van bovengenoemde hypothese te onderzoeken. Bij de experimenten 2a, 2b en 3 werd geen enkele correlatie gevonden tussen het intracellulaire kationdeficit van de spier en de mate van extracellulaire alkalose, gemeten aan de alkalireserve (Fig. 24). In exp. 2b werd zelfs het tekort aan intracellulair kalium geheel gecompenseerd door de toeneming van natrium, terwijl er toch een extracellulaire alkalose bestond. Dit laatste werd ook door Iacobellis e.a. (1955) gevonden.

De waterstofionenbalans bij de patiënten 3 en 4 was tijdens de repletie positief (Fig. 7 en 8, blz. 45 en 49). Er kon dus bij deze patiënten tijdens de kaliumdeficiëntie geen belangrijke intracellulaire acidose hebben bestaan.

Bij bovengenoemde patiënten en ook bij het dierexperiment 3 (Tabel XX, blz. 66) werd aangetoond, dat door toediening van kalium zonder chloride de extracellulaire alkalose niet was op te heffen. Hetzelfde werd recent door Atkins e.a. (1961) en Gulyassy e.a. (1962) gevonden.

In dezelfde balansstudies en in alle dierexperimenten bleek, dat de hypochloraemie op een absoluut tekort aan chloride berustte. Deze

hypochloraemie was dan ook niet op te heffen zolang het chloride-deficit niet was gecorrigeerd.

In overeenstemming hiermee kon, zoals uit Tabel XXXI blijkt, in geen van de dierexperimenten de hypochloraemie tijdens kaliumdeficiëntie zijn veroorzaakt door expansie van de extracellulaire ruimte.

Geen van de genoemde punten, die de logische consequentie zijn van de hypothese van Darrow en Cooke, konden dus door ons onderzoek worden bevestigd. Dit is een aanwijzing, dat deze theorie ter verklaring van de extracellulaire alkalose bij kaliumdeficiëntie zeker niet in de oorspronkelijke vorm gehandhaafd kan worden.

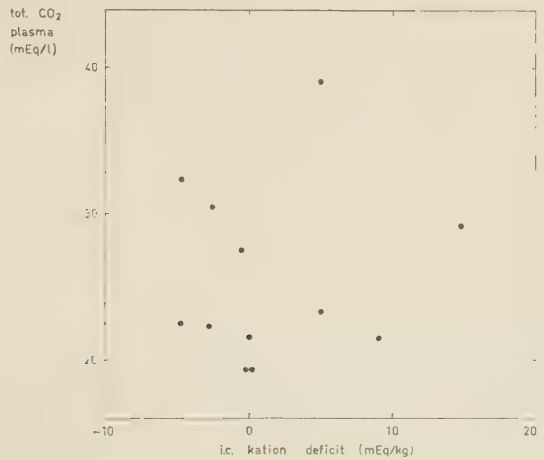


FIG. 24 Verband tussen het gemiddelde intracellulaire kationdeficit van de spier (= verschil tussen kaliumdeficit en natriumtoeneming) bij kaliumdeficiëntie (in mEq per kg vetvrij, nat gewicht) en de gemiddelde alkalireserve (in mEq/l) van alle groepen van de dierexperimenten 2a, 2b en 3. Een correlatie tussen het intracellulaire kationdeficit van de spier en de alkalireserve is niet aantoonbaar. (Rangcorrelatiecoëfficiënt volgens Spearman, $r_R = -0{,}12$).

De vraag blijft bestaan of er een direct verband is tussen het kaliumtekort in de spiercellen en de extracellulaire alkalose. Irvine e.a. (1960) menen op grond van de door hen gevonden intracellulaire acidose, dat de kaliumdeficiënte cel niet in staat is actief een waterstofionengradiënt te handhaven. Deze theorie berust op een indirecte bepaling van de intracellulaire pH, die zeer aanvechtbaar is en waarbij de resultaten door anderen (Relman, 1962) niet konden worden bevestigd.

Belangwekkend zijn in dit verband de waarnemingen van Orloff e.a. (1953). Deze onderzoekers toonden aan, dat bij genefrectomeerde ratten de extracellulaire alkalose werd opgeheven door de toediening van kaliumchloride en niet van natriumchloride. In het dierexperiment 4c (Tabel XXIII, blz. 74) zagen wij na toediening van kaliumchloride hetzelfde effect. Men moet wel aannemen, dat hierbij waterstofionen

TABEL XXXI

*Vergelijking van de gemiddelde inulineruimte ($E_{In}$) en het chloridegehalte van het plasma ([Cl]) bij kaliumgedepleerde en normale, c.q. volledig gerepleerde, groepen ratten.*

| exp. | groep [1] | $E_{In}$ | [Cl] |
|---|---|---|---|
| | | *g/kg* | *mEq/l* |
| r [2] | 1 | 223 | 81,1 |
| | 2 | 220 | 102,3 |
| 1a | 1 | 265 | 81,4 |
| | 2 | 231 | 101,8 |
| 1b | 1 | 295 | 78,8 |
| | 2 | 234 | 103,8 |
| 2a | 1 | 223 | 82,9 |
| | 4 | 212 | 101,8 |
| 2b | 1 | 222 | 89,1 |
| | 4 | 223 | 105,8 |
| 3 | 1 | 231 | 75,4 |
| | 3 | 231 | 90,6 |
| | 4 | 252 | 101,8 |

[1] In exp. 1a en 1b kaliumdeficiënte (groep 1) en normale ratten (groep 2). In exp. r, 2a en 2b kaliumdeficiënte (groep 1) en volledig met kaliumchloride (groep 4) gerepleerde ratten. In exp. 3 kaliumdeficiënte (groep 1), met kaliumbicarbonaat (groep 3) en met kaliumchloride (groep 4) gerepleerde ratten.

[2] Voorbereidend experiment, twee groepen van zes ratten.

van de intra- naar de extracellulaire ruimte zijn overgegaan. Dit behoeft er echter niet op te wijzen, dat er vóór de toediening van kaliumchloride een surplus aan waterstofionen in de cellen bestond.

Over de betekenis van de extracellulaire anionen en de extracellulaire pH voor de overgang van kalium van de extra- naar de intracellulaire ruimte is weinig bekend. In exp. 4c (Tabel XXIII) werd na toediening van kaliumchloride of kaliumbicarbonaat aan groepen ratten, na uitschakeling van de nierfunctie, in beide groepen dezelfde toeneming van intracellulair kalium en afneming van natrium gezien (Fig. 18). Bij deze (gedeeltelijke) repletie met kalium hadden dus de aard van de extracellulaire anionen (Fig. 25) en de hoogte van de extracellulaire pH geen invloed op de overgang van kalium van de extra- naar de intracellulaire ruimte.

De hypothesen voor het verband tussen intracellulaire veranderingen bij kaliumdeficiëntie en de extracellulaire alkalose zullen speculatief blijven, totdat het mogelijk zal zijn om de intracellulaire pH direct te meten.

Zoals reeds eerder werd opgemerkt, zal de handhaving en mogelijk ook het ontstaan van de extracellulaire alkalose bij kaliumdeficiëntie het gevolg zijn van een verandering van de functie van de niertubuli. Wij willen in dit verband de aandacht vestigen op de relatie tussen kaliumdeficiëntie en chloride-deficiëntie. Bij drie van de vier patiënten (1, 3 en 4) en bij alle kaliumdeficiënte ratten werd een chloride-deficiëntie gevonden. Voorts bestond er zowel bij de balansstudies, als bij de dierexperimenten, een duidelijk positieve correlatie tussen het chloride-

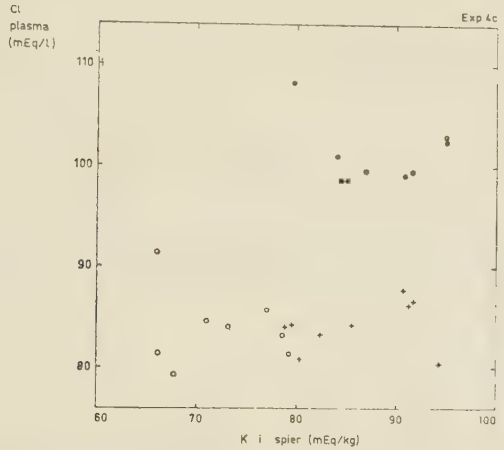


FIG. 25 Eenmalige toediening aan kaliumdeficiënte ratten, na uitschakeling van de nierfunctie, van kaliumchloride of kaliumbicarbonaat (exp. 4c). Verband tussen het intracellulaire kaliumgehalte van de spier (in mEq per kg vetvrij, nat weefsel) en het chloridegehalte van het plasma (in mEq/l). De toeneming van het intracellulaire kaliumgehalte van de spier door toediening van een kaliumzout is onafhankelijk van het chloridegehalte van het plasma.
○ = ongerepleerde ratten.
+ = met kaliumbicarbonaat gerepleerde ratten.
● = met kaliumchloride gerepleerde ratten.

deficit en de extracellulaire alkalose (Fig. 26 en 27). Het ligt dus voor de hand om aan te nemen, dat de extracellulaire alkalose verband houdt met een chloride-deficiëntie. Hoewel deze mogelijkheid reeds meerdere malen is geopperd, o.a. door Darrow in 1948, werd deze, behalve door Cheek en West (1956), later steeds verworpen.

Op een verhoogde uitscheiding van chloride in de urine tijdens kaliumdepletie werd door Gardner (1949) gewezen. Cooke e.a. (1954) toonden aan, dat kaliumdeficiënte ratten op een eenmalige toediening van natriumbicarbonaat reageren met uitscheiding van meer chloride in de urine dan normale dieren. Bij alle proefdieren van ons onderzoek ontstond chloride-deficiëntie ondanks ruime toevoer van chloride met het dieet.

Er moet derhalve tijdens kaliumdeficiëntie een verminderde terugresorptie van chloride door de niertubuli bestaan. Hoe deze tot stand

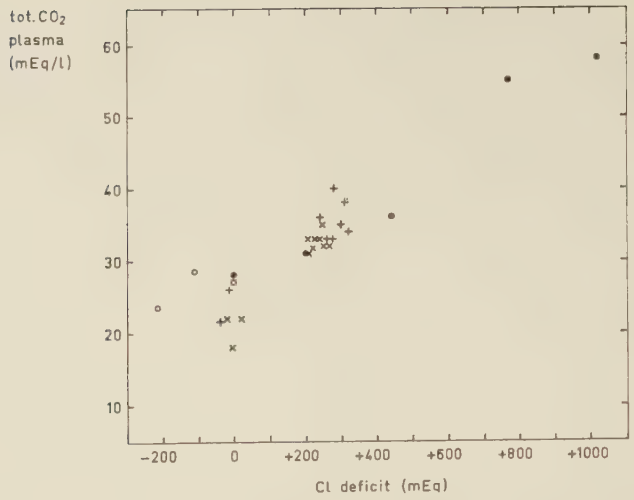


FIG. 26 Verband tussen het chloride-deficit (in mEq) en de alkalireserve (in mEq/l) bij de patiënten met kaliumdeficiëntie. Toeneming van het chloride-deficit gaat gepaard met toeneming van de alkalireserve.

● = patiënte 1,
○ = patiënte 2,
\+ = patiënte 3,
× = patiënte 4.

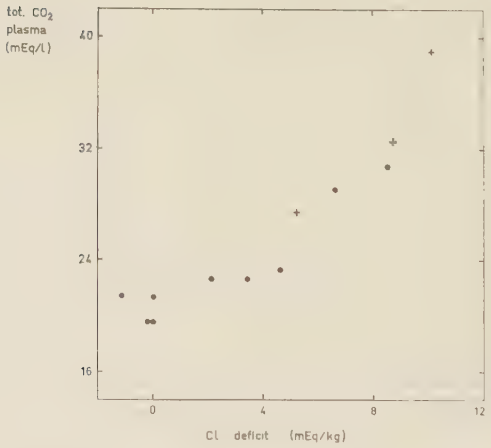


FIG. 27 Verband tussen het gemiddelde chloride-deficit van het karkas (in mEq per kg vetvrij, nat gewicht) en de gemiddelde alkalireserve (in mEq/l) van alle groepen van de dierexperimenten 2a, 2b en 3. Er is een zeer significante correlatie tussen het chloride-deficit van het karkas en de alkalireserve. (Rangcorrelatiecoëfficiënt volgens Spearman $r_R = 0.95$, met een dubbelzijdige overschrijdingskans, die kleiner is dan 0.001).

\+ = groepen ratten van exp. 3 met chloride-arm dieet.
● = groepen ratten van de overige experimenten, waarbij het dieet chloride bevatte.

komt is niet met zekerheid bekend. Mogelijk is deze secundair aan de bij kaliumdeficiëntie relatief verhoogde „terugresorptie" [1] van bicarbonaat door de distale niertubuli. Normaliter worden op deze plaats kalium- en waterstofionen tegen natrium in de tubulusurine uitgewisseld (Pitts e.a., 1949; Pitts, 1958). Hierbij kan een competitie tussen kalium- en waterstofionen worden aangetoond. Indien er een intracellulair kaliumtekort bestaat, treedt er een relatief verhoogde uitscheiding van waterstofionen op, die gepaard gaat met verhoogde terugresorptie van bicarbonaat (Berliner e.a., 1951; Roberts e.a, 1953, 1955). Door Lotspeich e.a. (1947), Kruhøffer (1950) en Toussaint (1961) werd voorts aangetoond, dat er een verandering optreedt in de verhouding waarin chloride en bicarbonaat door de tubuli worden teruggeresorbeerd, afhankelijk van de concentratie van deze beide ionen in het glomerulusfiltraat. Indien zich hierin een overmaat aan bicarbonaat bevindt, neemt de terugresorptie van chloride door de tubuli af. De door kaliumdeficiëntie veroorzaakte toeneming van het bicarbonaatgehalte van het plasma door de toegenomen uitscheiding van waterstofionen en terugresorptie van bicarbonaat kan dus op deze wijze tot een toeneming van de uitscheiding van chloride in de urine leiden.

Het is echter zeker niet uitgesloten, dat de relatief verhoogde uitscheiding van chloride bij kaliumdeficiëntie het directe gevolg is van een kaliumtekort in de tubuluscellen. In tegenstelling tot wat tot dusver werd aangenomen, nl. dat de terugresorptie van chloride steeds passief verloopt (Giebisch en Windhager, 1963), werd door Rector en Clapp (1962) aangetoond, dat de terugresorptie van chloride in de distale tubuli onder zekere experimentele omstandigheden op een actief transport kan berusten. Aangezien verschillende cellulaire processen sterk afhankelijk zijn van de kaliumconcentratie, is het niet onmogelijk, dat het vermogen van de tubuluscellen om chloride terug te resorberen tijdens kaliumdeficiëntie verminderd is.

Niet bij iedere kaliumdeficiëntie komen een extracellulaire alkalose en een chloride-deficiëntie voor. Of deze zich ontwikkelen hangt af van de mate van kaliumdeficiëntie, de absolute hoeveelheid natrium en chloride in het dieet en hun onderlinge verhouding, van eventueel verlies aan chloride, voorts van de eventuele toediening van een mineralocorticoid. De diersoort is hierbij ook van belang. Bij honden is het moeilijker om een extracellulaire alkalose door kaliumdeficiëntie te doen ontstaan dan bij ratten.

De repletie met kalium behoeft niet volledig te zijn om de terugresorptie van chloride door de niertubuli te doen toenemen. Opmerkelijk was in ons onderzoek de retentie van kleine hoeveelheden chloride in

[1] Op de bijzonderheden hiervan wordt hier niet ingegaan.

het chloride-arme dieet, nadat kaliumbicarbonaat of -citraat was toegediend. Dit kon zowel bij de balansstudies (Fig. 7 en 8, blz. 45 en 49), als bij het dierexperiment 3 worden aangetoond. In dit experiment steeg, nadat kaliumbicarbonaat was gegeven, het chloridegehalte van het karkas in elf dagen met gemiddeld 5 mEq/kg, ondanks het feit, dat het dieet

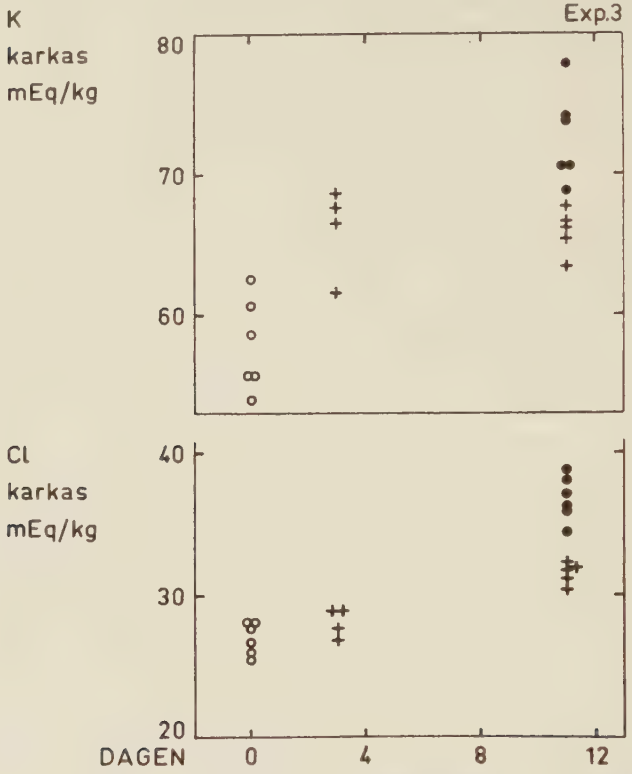


FIG. 28 Toeneming van het chloridegehalte en van het kaliumgehalte van het karkas van kaliumdeficiënte ratten (in mEq per kg vetvrij, nat gewicht) tijdens chloride-arm dieet en repletie met kaliumbicarbonaat (exp. 3). Het dieet bevatte 0.5 mEq chloride per kg rat per dag. Deze hoeveelheid chloride werd door de ratten vrijwel geheel geretineerd. Het kaliumgehalte van het karkas bleef echter lager dan normaal. Vervanging van de kaliumbicarbonaat door kaliumchloride (op dag 6) leidde tot verdere stijging van het chloride- en kaliumgehalte van het karkas tot normale waarden.

O = ongerepleerde ratten.
\+ = met kaliumbicarbonaat gerepleerde ratten.
● = met kaliumchloride gerepleerde ratten.

slechts 0,5 mEq chloride per kg rat per dag bevatte (Fig. 28). Op soortgelijke wijze zou te verklaren zijn, dat Cooke e.a. (1954) bij ratten, en Gowenlock e.a. (1962) bij patiënten, er in slaagden om volledige opheffing van de extracellulaire alkalose en volledige repletie met kalium te bewerkstelligen zonder chloride toe te dienen.

Bij de patiënten 3 en 4 (Fig. 7 en 8) en het dierexperiment 3 (Fig. 28) bleek, dat het niet mogelijk was om behalve de extracellulaire alkalose ook het kaliumdeficit volledig op te heffen zonder toediening van chloride. Hetzelfde werd door Gulyassy e.a. (1962) gevonden. Dit kan door de chloride-deficiëntie worden verklaard. Het actieve transport van natrium van tubuluslumen naar peritubulaire vloeistof geeft aanleiding tot een transtubulaire potentiaal (Giebisch, 1961; Whittembury e.a., 1961). Deze potentiaal door terugresorptie van een kation wordt normaliter grotendeels gecompenseerd door een terug te resorberen anion, nl. chloride. Zolang hierdoor de transtubulaire potentiaal klein blijft, is er slechts een geringe prikkel tot uitscheiding van kationen naar het tubuluslumen toe. Indien echter het chloridegehalte van het glomerulusfiltraat is afgenomen, is hiermee het aantal anionen, dat beschikbaar is

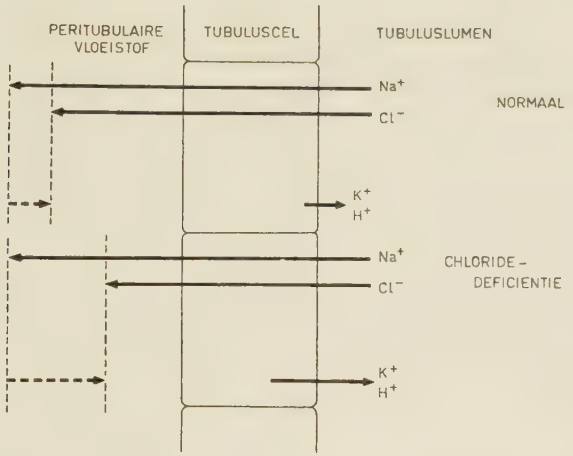


FIG. 29 Schema van de verhoogde prikkel tot uitscheiding van kalium- en waterstofionen bij chloride-deficiëntie. Onder normale omstandigheden wordt de transtubulaire potentiaal, veroorzaakt door actief transport van natrium van tubuluslumen naar peritubulaire vloeistof, door passieve terugresorptie van chloride gedeeltelijk gecompenseerd (boven). Indien het chloridegehalte van het glomerulusfiltraat verlaagd is, neemt de transtubulaire potentiaal toe (onder). Dit heeft een verhoogde prikkel tot uitscheiding van waterstof- en kaliumionen tot gevolg.

voor terugresorptie, verminderd. Dit geeft aanleiding tot een toeneming van de transtubulaire potentiaal (Schwartz e.a., 1961). Als gevolg hiervan is de prikkel tot uitscheiding van de beide kationen, die tegen natrium kunnen worden uitgewisseld, nl. kalium- en waterstofionen, toegenomen (Fig. 29).

Samenvattend kan men zich de volgende voorstelling maken van de verandering van de nierfunctie door kaliumdeficiëntie. Afneming van het kaliumgehalte van de distale tubuluscellen leidt tot toeneming van de uitscheiding van waterstofionen en terugresorptie van bicarbonaat.

Hierdoor ontstaat een extracellulaire alkalose met verhoogd bicarbonaatgehalte van het plasma. Door de toeneming van het bicarbonaatgehalte van het glomerulusfiltraat als gevolg hiervan, neemt de uitscheiding van chloride relatief toe. (Het is niet geheel uitgesloten, dat deze verhoogde uitscheiding van chloride een direct gevolg is van de afneming van het kaliumgehalte van de tubuluscellen). Dit veroorzaakt chloride-deficiëntie en hypochloraemie. De afneming van het chloridegehalte van het glomerulusfiltraat leidt tot toeneming van de transtubulaire potentiaal. Hierdoor neemt niet slechts de uitscheiding van waterstofionen, maar ook die van kaliumionen relatief toe. Zodra er een chloride-tekort is ontstaan, bestaat er een vicieuze cirkel, die eerst kan worden doorbroken, wanneer, behalve kalium, ook chloride wordt gegeven.

Verder onderzoek zal zich wat betreft de afwijkingen van de spiercellen bij kaliumdeficiëntie vooral moeten richten op de directe meting van de intracellulaire pH. Voorts zal het verband tussen veranderingen in de electrolytensamenstelling van de extracellulaire vloeistof en de hierbij optredende intracellulaire veranderingen moeten worden nagegaan. Hierbij is de vraag van belang, welke intracellulaire bestanddelen zouden kunnen bijdragen tot regulatie van de intracellulaire pH. Voor de veranderingen van de nierfunctie bij kaliumdeficiëntie zullen de experimenten, waarbij de niertubulus wordt gepuncteerd, herhaald dienen te worden bij kaliumdeficiënte proefdieren. De belangrijkste vraag hierbij is, op welke wijze de verminderde terugresorptie van chloride tijdens kaliumdeficiëntie tot stand komt. Perfusie van tubuli met vloeistoffen van verschillend natrium- en chloridegehalte zal hiertoe een bijdrage kunnen leveren.

# SAMENVATTING

Kaliumdeficiëntie kan tot verschillende stoornissen in de stofwisseling van de andere electrolyten leiden. In de extracellulaire vloeistof kan hierbij een hypokaliaemische, hypochloraemische alkalose ontstaan. In de intracellulaire ruimte wordt het tekort aan kaliumionen geheel of gedeeltelijk aangevuld door natriumionen. Sinds de onderzoekingen van Darrow e.a. (1948) en Cooke e.a. (1952) heeft men naar een verband tussen de afwijkingen binnen de intra- en die binnen de extracellulaire ruimte gezocht. Bij de mens werden hiertoe balansstudies verricht tijdens de repletie met een kaliumzout; bij proefdieren werd hoofdzakelijk de electrolytensamenstelling van spierweefsel van kaliumdeficiënte en normale dieren vergeleken. Voor de berekening van de intracellulaire samenstelling maakte men hierbij gebruik van de verdelingsruimte van chloride, waarvan werd aangenomen, dat het zich geheel homogeen binnen de extracellulaire ruimte bevond.

Nadat in Hoofdstuk II een kort overzicht is gegeven van de oorzaken van kaliumdeficiëntie bij de mens, worden vervolgens de gegevens uit de literatuur, verkregen bij experimentele kaliumdeficiëntie, besproken. Door Cooke e.a. (1952) werd verondersteld, dat het verschil tussen de intracellulaire afneming van kalium en toeneming van natrium (het „kationdeficit") bij kaliumdeficiëntie werd aangevuld door waterstofionen. Hierbij zou tegen drie kaliumionen één waterstofion door de cel worden opgenomen. De waterstofionen zouden aan de extracellulaire vloeistof worden onttrokken, hetgeen dus zou leiden tot extracellulaire alkalose en intracellulaire acidose. Cooke e.a. (1954) meenden voorts, dat de hypochloraemie bij kaliumdeficiëntie niet berustte op een absoluut tekort aan chloride, maar op een vergroting van de extracellulaire ruimte. Volledige correctie van het kaliumdeficit met opheffing van de extracellulaire alkalose zou dus mogelijk zijn *zonder* chloride toe te dienen. Deze hypothese werd door de meeste onderzoekers overgenomen.

Het doel van ons onderzoek was de pathogenese van de hypochloraemische alkalose bij kaliumdeficiëntie te bestuderen. Nooit was, door vergelijking met een andere bepalingsmethode van het extracellulaire volume, onderzocht, of het gebruik van de chlorideruimte voor het

berekenen van de intracellulaire samenstelling bij kaliumdeficiëntie geoorloofd was. Ook was het niet bekend, of de afwijkingen van de electrolytensamenstelling van de spier tijdens kaliumdeficiëntie representatief zijn voor die van het gehele lichaam. Voorts zou, indien de hypothese van Cooke e.a. juist was, bij kaliumdeficiëntie met extracellulaire alkalose te verwachten zijn, dat:

1. er een correlatie bestaat tussen het „kationdeficit" en de mate van extracellulaire alkalose;
2. er een intracellulaire acidose bestaat, en dat dus gedurende repletie met kalium de waterstofionenbalans negatief of in evenwicht is;
3. de extracellulaire alkalose opgeheven kan worden door toediening van kalium zonder chloride;
4. ook de hypochloraemie is op te heffen door toediening van kalium zonder chloride;
5. gedurende kaliumdeficiëntie de extracellulaire ruimte steeds groter is dan na repletie.

Ook deze gevolgtrekkingen van bovengenoemde hypothese dienden te worden onderzocht.

Nadat in Hoofdstuk III een beschrijving van de gevolgde methodiek is gegeven, volgt in Hoofdstuk IV een uiteenzetting van de moeilijkheden bij de bepaling van de extracellulaire ruimte. De methoden voor de bepaling ervan zijn gebrekkig. Slechts de extracellulaire ruimte van de spier is met enige nauwkeurigheid te meten.

In Hoofdstuk V worden de resultaten gegeven van balansstudies, verricht bij vier patiënten met kaliumdeficiëntie. Hiervan hadden er twee een anorexia nervosa, terwijl zij tevens langs gastro-intestinale weg kalium verloren. De twee andere patiënten leden aan primair hyperaldosteronisme. Bij deze laatste patiënten werd het effect van repletie met kaliumcitraat (-bicarbonaat) vergeleken met dat van kaliumchloride.

Bij kaliumdeficiënte en normale ratten werden analyses verricht van het gehele karkas (= lichaam), spier en huid, terwijl bovendien de inulineruimte werd bepaald (Hoofdstuk VI). Er werd gebruik gemaakt van de volgende vier proefopstellingen: *a.* vergelijking van kaliumdeficiënte en normale ratten; *b.* repletie van kaliumdeficiënte ratten met kaliumchloride; *c.* repletie van kaliumdeficiënte ratten met kaliumbicarbonaat; *d.* eenmalige toediening van een kaliumzout aan kaliumdeficiënte ratten, nadat de nierfunctie was uitgeschakeld.

In Hoofdstuk VII worden de resultaten van de verschillende experimenten en de daaruit afgeleide gegevens besproken. Kaliumdeficiëntie ging vrijwel steeds gepaard met chloride-deficiëntie. Er waren aanwijzingen, dat de verhouding van de chlorideruimte tot de extracellulaire ruimte bij kaliumdeficiënte ratten verschilde van die bij normale, c.q. volledig gerepleerde, dieren. Voorts werd bij kaliumdeficiënte patiënten de indruk verkregen, dat bij repletie met kaliumchloride een gedeelte van het geretineerde chloride binnen de intracellulaire ruimte terechtkomt, of zich niet homogeen in de extracellulaire ruimte verdeelt.

Aangetoond kon worden, dat de veranderingen in het kalium- en natriumgehalte van het lichaam, die door kaliumdeficiëntie optreden, vrijwel uitsluitend in de spier plaats vinden, terwijl het kalium- en natriumgehalte van het „spierloze karkas" vrijwel constant blijft.

Voorts bleek, dat de hypothese van Cooke e.a., althans in hun oorspronkelijke vorm, niet juist kan zijn, aangezien:

1. er bij de dierexperimenten geen correlatie tussen het kationdeficit van de spier en de mate van extracellulaire alkalose bestond;
2. er bij de balansstudies tijdens de repletie met kaliumchloride een positieve waterstofionenbalans werd gevonden;
3. de extracellulaire alkalose eerst was op te heffen, nadat chloride was gegeven (balansstudies en dierexperimenten);
4. de hypochloraemie eveneens pas was op te heffen, nadat chloride was gegeven;
5. de extracellulaire ruimte tijdens kaliumdeficiëntie niet (steeds) groter was dan na repletie met kalium.

Zowel bij de balansstudies, als bij de dierexperimenten kon echter worden aangetoond, dat er wel een duidelijk positieve correlatie bestond tussen de mate van extracellulaire alkalose en het chloride-deficit. Uit de gegevens volgt, dat de terugresorptie van chloride door de niertubuli tijdens kaliumdeficiëntie verminderd was. Reeds na gedeeltelijke repletie met kalium nam deze terugresorptie toe, waardoor de uitscheiding in de urine afnam. Het bleek, dat noch de extracellulaire alkalose, noch het kaliumdeficit kon worden opgeheven, voordat het chloridetekort was gecorrigeerd.

Nadat de theoretische achtergrond van de afwijkingen in de spiercellen zijn besproken, wordt tenslotte ingegaan op de verandering van de niertubulusfunctie. Deze kan als volgt worden samengevat. Afneming van het kaliumgehalte van de distale tubuluscellen leidt tot toeneming van de uitscheiding van waterstofionen en de „terugresorptie" van bicarbonaat. Hierdoor ontstaat een extracellulaire alkalose met verhoogd bicarbonaatgehalte van het plasma. Door de toeneming van het bicarbo-

naatgehalte van het glomerulusfiltraat als gevolg hiervan, neemt de uitscheiding van chloride relatief toe. (Deze toegenomen uitscheiding van chloride zou ook een direct gevolg kunnen zijn van de afneming van het kaliumgehalte van de tubuluscellen). Dit veroorzaakt chloride-deficiëntie en hypochloraemie. De afneming van het chloridegehalte van het glomerulusfiltraat leidt tot toeneming van de transtubulaire potentiaal. Hierdoor neemt niet slechts de uitscheiding van waterstofionen, maar ook die van kaliumionen relatief toe. Zodra er een chloride-deficit is ontstaan, bestaat er een vicieuze cirkel, die eerst kan worden doorbroken wanneer, behalve kalium, ook voldoende chloride wordt gegeven.

# SUMMARY

Potassium deficiency can give rise to several changes in the metabolism of other electrolytes. In the extracellular compartment a hypokaliaemic, hypochloraemic alkalosis is often encountered. The intracellular deficit in potassium ions is partly or completely compensated by an increase of sodium ions. Since the initial experiments of Darrow et al. (1948) and Cooke et al. (1952) the relationship between these intracellular and extracellular changes has been the object of study. In man, balance studies have been done during repletion with potassium salts; in the experimental animal, the electrolyte composition of potassium deficient tissues, primarily muscle, has been analyzed. In estimating intracellular composition the volume of distribution of chloride has been used on the assumption that chloride is restricted to the extracellular compartment and is homogeneously distributed therein.

In chapter II an outline is given of the different causes of potassium deficiency in man. Then follows a review of the results of experimental potassium deficiency described in the literature. Cooke et al. (1952) produced indirect evidence that the difference between the intracellular decrease in potassium and increase in sodium (the so-called cation deficit) was compensated by migration of hydrogen ions from the extracellular to the intracellular compartment. According to them, for every three potassium ions lost, one hydrogen ion would enter the cell. This would cause extracellular alkalosis and intracellular acidosis. Cooke et al. (1954) also suggested that the associated hypochloraemia was not the result of an absolute chloride deficiency but rather of an expansion of the extracellular space. Full repletion of the potassium deficit with correction of the extracellular alkalosis would thus be possible without the administration of chloride. This hypothesis has been accepted by most investigators.

Our aim was to study the pathogenesis of the hypochloraemic alkalosis in potassium deficiency. We planned to examine the validity of estimating intracellular composition by means of chloride space measurement in the presence of potassium deficiency. We wanted to determine if the electrolyte composition of muscle during potassium deficiency was

representative of the body as a whole. In addition, if the hypothesis of Cooke and Darrow were correct, we would expect to find the following:

1. A correlation between the „cation deficit" and the degree of extracellular alkalosis.
2. An intracellular acidosis, and therefore no change or an increase in hydrogen ion excretion during potassium repletion.
3. Correction of the extracellular alkalosis by the administration of potassium without chloride.
4. Correction of the hypochloraemia by the administration of potassium without chloride.
5. Reduction of the extracellular space during potassium repletion.

We wanted to examine these consequences of the hypothesis.

Chapter III describes the methods used and chapter IV sets out the difficulties involved in measuring the extracellular space. The partition of body fluids into an extracellular and intracellular part is an oversimplification. In fact, these compartments can only be approximately defined. Only in muscle the extracellular space can be fairly accurately measured.

In chapter V the results are reported of balance studies during potassium repletion of four patients with potassium deficiency. Two had anorexia nervosa with gastro-intestinal potassium loss, and two had primary hyperaldosteronism. In repleting the last two patients potassium citrate (or bicarbonate) was compared with potassium chloride.

The results of animal experiments appear in chapter VI. Analyses of total carcass, muscle and skin were done in potassium deficient and normal rats. Inulin space was also measured. The following four studies were performed: *a.* comparison of potassium deficient and normal rats; *b.* repletion of potassium deficient rats with potassium chloride; *c.* repletion of potassium deficient rats with potassium bicarbonate; *d.* single administration of a potassium salt to potassium deficient rats after bilateral ligation of renal blood vessels and ureters.

In chapter VII the results of our experiments are discussed. In potassium deficient patients and rats a chloride deficiency existed. The ratio of the chloride space to the extracellular space as measured by inulin space in potassium deficient rats was found to differ from that in normal or fully potassium repleted animals. Moreover in potassium deficient patients it appeared that a part of the chloride retained either entered

the intracellular space or was unevenly distributed in the extracellular space.

It is demonstrated in rats that the changes in total body potassium and sodium, caused by potassium deficiency, are nearly wholly confined to muscle. The potassium and sodium contents of the rest of the carcass remain practically constant. Furthermore, our findings do not support the hypothesis of Cooke et al. since:

1. in the animal experiments, there was no correlation between the cation deficit of muscle and the degree of extracellular alkalosis;
2. in the balance studies, during repletion with potassium chloride, a positive hydrogen ion balance was found;
3. in both balance studies and animal experiments the extracellular alkalosis could be corrected only by the administration of chloride;
4. likewise, the hypochloraemia could be corrected only with chloride administration;
5. the extracellular space after potassium repletion was not smaller than during potassium deficiency.

In the balance studies as well as in the animal experiments a good correlation existed between the chloride deficit and the extracellular alkalosis.

These results suggest a decrease of the renal tubular reabsorption of chloride in potassium deficiency. The reabsorption of chloride increases when the potassium stores have only been partially repleted. Neither the extracellular alkalosis, nor the potassium deficiency can be corrected before the chloride deficit has been fully repaired.

The theoretical background of the changes in muscle cell composition and in renal tubular function are discussed. In the presence of a low potassium content of the tubular cells the excretion of hydrogen ions and reabsorption of bicarbonate increases. The bicarbonate level of plasma rises. The excretion of chloride is accelerated by the high bicarbonate concentration in the glomerular filtrate (or possibly by a change in function of the tubular cell itself, induced by potassium deficiency). Chloride deficiency and hypochloraemia ensue. The low concentration of chloride in the glomerular filtrate raises the transtubular potential. As a result, the excretion of both hydrogen and potassium ions is relatively increased. A vicious circle is thus established which can only be broken by the administration of both potassium and chloride.

# LITERATUUR


Adrian, R. H., Potassium chloride movement and the membrane potential of frog muscle. *J. Physiol. (Lond.)* 151: 154, 1960.

Aitchison, J. N., Hypokalaemia following chronic diarrhoea from overuse of cascara and a deficient diet. *Lancet* II: 75, 1958.

Astrup, P., Jørgensen, K., Andersen, O. S. en Engel, K., The acid-base metabolism: a new approach. *Lancet* I: 1035, 1960.

Atkins, E. L. en Schwartz, W. B., Factors governing correction of the alkalosis associated with potassium deficiency; the critical role of chloride in the recovery process. *J. clin. Invest.* 41: 218, 1962.

Berliner, W. R., Kennedy, T. J. Jr. en Orloff, J., Relationship between acidification of the urine and potassium metabolism. Effect of carbonic anhydrase inhibition on potassium excretion. *Amer. J. Med.* 11: 274, 1951.

Black, D. A. K., Body-fluid depletion. *Lancet* I: 353, 1953.

Black, D. A. K. en Milne, M. D., Experimental potassium depletion in man. *Clin. Sci.* 11: 397, 1952.

Boyle, P. J. en Conway, E. J., Potassium accumulation in muscle and associated changes. *J. Physiol. (Lond.)* 100: 1, 1941.

Carter, N. W., Direct measurement of intracellular pH with glass micro-electrodes. *Clin. Res. Proc.* 9: 177, 1961.

Caster, W. O., Poncelet, J., Simon, A. B. en Armstrong, W. D., Tissue weights of the rat. I. Normal values determined by dissection and chemical methods. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* 91: 122, 1956.

Chalmers, T. M., Fitzgerald, M. G., James, A. H. en Scarborough, H., Conn's syndrome with severe hypertension. *Lancet* I: 127, 1956.

Cheek, D. B. en West, C. D., Alterations in body composition with sodium loading and potassium restriction in the rat: the total body sodium, nitrogen, magnesium and calcium. *J. clin. Invest.* 35: 763, 1956.

Cheek, D. B., West, C. D. en Golden, C. C., The distribution of sodium and chloride and the extracellular fluid volume in the rat. *J. clin. Invest.* 36: 340, 1957.

Coghill, N. F., McAllen, P. M. en Edwards, F., Electrolyte losses associated with the taking of purges investigated with aid of sodium and potassium radioisotopes. *Brit. med. J.* 1: 14, 1959.

Conn, J. W. en Louis, L. H., Primary aldosteronism, a new clinical entity. *Ann. intern. Med.* 44: 1, 1956.

Conway, E. J. en Hingerty, D., Relations between potassium and sodium levels in mammalian muscle and blood plasma. *Biochem. J.* 42: 372, 1948.

Cooke, R. E., Segar, W. E., Cheek, D. B., Coville, F. E. en Darrow, D. C., The extrarenal correction of alkalosis associated with potassium deficiency. *J. clin. Invest.* 31: 798, 1952.

Cooke, R. E., Segar, W. E., Reed, C., Etzwiler, D. D., Vita, M., Brusilow, S. en Darrow, D. C., The role of potassium in the prevention of alkalosis. *Amer. J. Med.* 17: 180, 1954.

Cost, W. S., A mineralocorticoid excess syndrome presumably due to excessive secretion of corticosterone. *Lancet* I: 362, 1963.

Cotlove, E., Mechanism and extent of distribution of inulin and sucrose in chloride space of tissues. *Amer. J. Physiol.* 176: 396, 1954.

Cotlove, E., Holliday, M. A., Schwartz, R. en Wallace, W. M., Effects of electrolyte depletion and acid-base disturbance on muscle cations. *Amer. J. Physiol.* 167: 665, 1951.
Darrow, D. C., Congenital alkalosis with diarrhea. *J. Pediat.* 26: 519, 1945.
Darrow, D. C., Changes in muscle composition in alkalosis. *J. clin. Invest.* 25: 324, 1946.
Darrow, D. C., The retention of electrolyte during recovery from severe dehydration due to diarrhea. *J. Pediat.* 28: 515, 1946.
Darrow, D. C. en Cooke, R. E., Le rôle du potassium dans la pathogénèse de l'alcalose métabolique. *Colloq. int. Cent. nat. Rech. sci.* Paris, 1954.
Darrow, D. C., Schwartz, R., Iannucci, J. F. en Coville, F., The relation of serum bicarbonate concentration to muscle composition. *J. clin. Invest.* 27: 198, 1948.
Davson, H., *A textbook of general physiology.* Churchill, London, 1959.
Delorme, P. en Genest, J., Primary aldosteronism. A review of medical literature from 1955 to June 1958. *Canad. med. Ass. J.* 81: 893, 1959.
Duyck, E. M. R. A., *l'Alcalose congénitale avec diarrhée.* Proefschrift Leiden, 1955.
Eales, L. en Linder, G. C., Primary aldosteronism. *Quart. J. Med.* 25: 539, 1956.
Eckel, R. E., Botschner, A. W. en Wood, D. H., The pH of K-deficient muscle. *Amer. J. Physiol.* 196: 811, 1959.
Eckel, R. E., Norris, J. E. C. en Pope, E. C. II, Basic amino acids as intracellular cations in K deficiency. *Amer. J. Physiol.* 193: 644, 1958.
Edelman, I. S. en Leibman, J., Anatomy of body water and electrolytes. *Amer. J. Med.* 27: 256, 1959.
Eisele, C. W. en Eichelberger, L., Water, electrolyte and nitrogen content of human skin. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* 58: 97, 1945.
Eliel, L. P., Pearson, O. H. en Rawson, R. W., Postoperative potassium deficit and metabolic alkalosis. *New Engl. J. Med.* 243: 417, 1950.
Elkington, J. R. en Danowski, T. S., *The body fluids.* The Williams & Wilkins Company, Baltimore, 1955.
Elkington, J. R. en Huth, E. J., Body fluid abnormalities in anorexia nervosa and undernutrition. *Metabolism* 8: 376, 1959.
Elkington, J. R. en Widdowson, E. M., Effect of chronic undernutrition on body composition in the rat. *Metabolism* 8: 404, 1959.
Evans, B. M. en Milne, M. D., Potassium-losing nephritis presenting as a case of periodic paralysis. *Brit. med. J.* 2: 1067, 1954.
Fenn, W. O., The role of potassium in physiological processes. *Physiol. Rev.* 20: 377, 1940.
Fenn, W. O. en Cobb, D. M., Potassium equilibrium in muscle. *J. gen. Physiol.* 17: 629, 1934.
Ferrebee, J. W., Parker, D., Carnes, W. H., Gerity, M. K., Atchley, D. W. en Loeb, R. F., Certain effect of desoxycorticosterone: development of "diabetes insipidus" and replacement of muscle potassium by sodium in normal dogs. *Amer. J. Physiol.* 135: 230, 1941.
Finkenstaedt, J. T., O'Meara, M. P. en Merrill, J. P., Failure of equilibration of inulin in anuric subjects. *J. clin. Invest.* 31: 627, 1952.
Forbes, R. M., Cooper, A.R. en Mitchell, H. H., The composition of the adult human body as determined by chemical analysis. *J. biol. Chem.* 203: 359, 1953.
Fourman, P., Ability of normal kidney to conserve potassium. *Lancet* I: 1042, 1952.
Fourman, P., McCance, R. A. en Parker, R. A., Chronic renal disease in rats following a temporary deficiency in potassium. *Brit. J. exp. Path.* 37: 40, 1956.
French, J. M., Gaddie, R. en Smith, N., Diarrhoea due to phenolphthalein. *Lancet* I: 551, 1956.
Frenkel, M., Groen, J. en Willebrands, A. F., Low serum potassium level during recovery from diabetic coma with special reference to its cardiovascular manifestations. *Arch. intern. Med.* 80: 728, 1947.

Gabe, I., Jory, H. I., Mulligan, L. en Woollen, J. W., Primary aldosteronism. A case with severe hypertension. *Amer. J. Med.* 28: 311, 1960.
Gamble, J. L., Fahey, K. R., Appleton, J. en MacLachlan, E. A., Congenital alkalosis with diarrhea. *J. Pediat.* 26: 509, 1945.
Gardner, L. I., MacLachlan, E. A. en Berman, H., Effect of potassium deficiency on carbon dioxide, cation, and phosphate content of muscle, with note on carbon dioxide content of human muscle. *J. gen. Physiol.* 36: 153, 1952.
Gardner, L. I., MacLachlan, E. A., Terry, M. L., McArthur, J. W. en Butler, A. M., Chloride diarrhea and systemic alkalosis in potassium deficiency. *Fed. Proc.* 8: 201, 1949.
Gardner, L. I., Talbot, N. B., Cook, C. D., Berman, H. en Uribe, C., Effect of potassium deficiency on carbohydrate metabolism. *J. Lab. clin. Med.* 35: 592, 1950.
Giebisch, G., Measurements of electrical potential differences on single nephrons of the perfused Necturus kidney. *J. gen. Physiol.* 44: 659, 1961.
Giebisch, G. en Windhager, E. E., Measurement of chloride movement across single proximal tubules of Necturus kidney. *Amer. J. Physiol.* 204: 387, 1963.
Govan, C. D. Jr. en Darrow, D. C., The use of potassium chloride in the treatment of dehydration of diarrhea in infants. *J. Pediat.* 28: 541, 1946.
Gowenlock, A. H., Hartley, A., Lumb, G. A. en Stanbury, S. W., Metabolic studies of abnormal potassium loss by the kidneys. In: *The human adrenal cortex* (ed. Currie, A. R., Symington, T. en Grant, J. K.). Livingstone, Edinburgh en London, 1962.
Graeff, J. de en Schuurs, M. A. M., Severe potassium depletion caused by the abuse of laxatives. One patient followed for 8 years. *Acta med. scand.* 166: 407, 1960.
Gulyassy, P. F., van Ypersele de Strihou, Ch. en Schwartz, W. B., On the mechanism of nitrate-induced alkalosis. The possible role of selective chloride depletion in acid-base regulation. *J. clin. Invest.* 41: 1850, 1962.
Hayter, C. J., Clapham, W. F., Mills, I. H. en de Wardener, H. E., Red blood cell and plasma "disappearance" during rapid plasma volume expansion. *Clin. Sci.* 23: 229, 1962.
Hellem, A. J., Primary aldosteronism. *Acta med. scand.* 155: 271, 1956.
Heppel, L. A., The electrolytes of muscle and liver in potassium depleted rats. *Amer. J. Physiol.* 127: 385, 1939.
Higashi, A. en Peters, L., A rapid colorimetric method for the determination of inulin in plasma and urine. *J. Lab. clin. Med.* 35: 475, 1950.
Holler, J. W., Potassium deficiency occurring during treatment of diabetic acidosis. *J. Amer. med. Ass.* 131: 1186, 1946.
Holliday, M. A. en Segar, W. E., Effect of low electrolyte feeding on development of potassium deficiency. *Amer. J. Physiol.* 191: 610, 1957.
Houghton, B. J. en Pears, M. A., Chronic potassium depletion due to purgation with cascara. *Brit. med. J.* 1: 1328, 1958.
Hudson, J. B. en Relman, A. S., Effects of potassium and rubidium on muscle cell bicarbonate. *Amer. J. Physiol.* 203: 209, 1962.
Iacobellis, M., Muntwyler, E. en Dodgen, C. L., Free amino acid patterns of certain tissues from potassium and/or protein-deficient rats. *Amer. J. Physiol.* 185: 275, 1956.
Iacobellis, M., Muntwyler, E. en Griffin, G. E., Kidney glutaminase and carbonic anhydrase activity and tissue electrolyte composition in potassium-deficient dogs. *Amer. J. Physiol.* 183: 395, 1955.
Irvine, R. O. H., Saunders, S. J., Milne, M. D. en Crawford, M. A., Gradients of potassium and hydrogen ion in potassium-deficient voluntary muscle. *Clin. Sci.* 20: 1, 1960.
Jonge, H. de, *Inleiding tot de medische statistiek* (2e druk). Verhandelingen van het Nederlands Instituut voor Preventieve Geneeskunde, XLI, Leiden, 1963.
Kassenaar, A. A. H., *De eiwitanabole werking van testosteron en methylandrosteendiol.* Proefschrift Leiden, 1952.

KRUHØFFER, P., Inulin as an indicator for the extracellular space. *Acta physiol. scand.* 11: 16, 1946.

KRUHØFFER, P., *Studies on water-electrolyte excretion and glomerular activity in the mammalian kidney*. Rosenkølde & Bagger, Copenhagen, 1950.

KRUHØFFER, P., *Handbuch der experimentellen Pharmakologie* (ed. Eichler, O. en Farah, A.). Springer Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg, 1960.

LAIDLAW, J. C., YENDT, E. R. en GORNALL, A. G., Hypertension caused by renal artery occlusion simulating primary aldosteronism. *Metabolism* 9: 612, 1960.

LARAGH, J. H., ULICK, S., JANUSZEWICZ, V., DEMING, Q. B., KELLY, W. G. en LIEBERMAN, S., Aldosterone secretion and primary and malignant hypertension. *J. clin. Invest.* 39: 1091, 1960.

LAVIETES, P. H., BOURDILLON, J. en KLINGHOFFER, K. A., The volume of extracellular fluids of body. *J. clin. Invest.* 15: 261, 1936.

LEAF, A. en SANTOS, R. F., Medical progress. Physiologic mechanisms in potassium deficiency. *New Engl. J. Med.* 264: 335, 1961.

LEVINSKY, N. G., TYSON, I., MILLER, R. B. en RELMAN, A. S., The relation between amino acids and potassium in isolated rat muscle. *J. clin. Invest.* 41: 480, 1962.

LOTSPEICH, W. D., SWAN, R. C. en PITTS, R. F., Renal tubular reabsorption of chloride. *Amer. J. Physiol.* 148: 445, 1947.

MADER, I. J. en ISERI, L. T., Spontaneous hypopotassemia, hypomagnesemia, alkalosis and tetany due to hypersecretion of corticosterone-like mineralocorticoid. *Amer. J. Med.* 19: 976, 1955.

MAHLER, R. F. en STANBURY, S. W., Potassium-losing renal disease. *Quart. J. Med.* 97: 21, 1956.

MANERY, J. F., Water and electrolyte metabolism. *Physiol. Rev.* 34: 334, 1954.

MANERY, J. F., DANIELSON, I. S. en HASTINGS, A. B., Connective tissue electrolytes. *J. biol. Chem.* 124: 359, 1938.

MANITIUS, A., LEVITIN, H., BECK, D. en EPSTEIN, F. H., On the mechanism of impairment of renal concentrating ability in potassium deficiency. *J. clin. Invest.* 39: 684, 1960.

MÅRTENSSON, J., Potassium deficiency with paralysis following excessive use of laxatives. *Nord. Med.* 49: 56, 1953.

MICKELSEN, O. en ANDERSON, A. A., A method for preparing intact animals for carcass analyses. *J. Lab. clin. Med.* 53: 282, 1959.

MILNE, M. D., l'Incidence clinique de la déplétion en potassium. *Brux.-méd.* 39: 1659, 1959.

MILNE, M. D., MUEHRCKE, R. C. en AIRD, I., Primary aldosteronism. *Quart. J. Med.* 26: 317, 1957.

MOREAU, R., LEGRAIN, M., CONTAMIN, F., DE TRAVERSE, P. M., PHAM-HUU-TRUNG en GUÉDON, J., Oedèmes cycliques chez une nevrosée. Hypokaliémie sévère et hyperaldostéronisme intermittent. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* 24/25: 548, 1958.

MUNTWYLER, E., GRIFFIN, G. E., SAMUELSEN, G. S. en GRIFFITH, L. G., The relation of the electrolyte composition of plasma and skeletal muscle. *J. biol. Chem.* 185: 525, 1950.

NICHOLS, G. Jr., NICHOLS, N., WEIL, W. B. en WALLACE, W. M., The direct measurement of the extracellular phase of tissues. *J. clin. Invest.* 32: 1299, 1953.

OFFERIJNS, F. G. J., *Over het verband tussen kaliumdeficiëntie, spierparalyses en insuline*. Proefschrift Amsterdam, 1955.

ORENT-KEILES, E. en MCCOLLUM, E. V., Potassium in animal nutrition. *J. biol. Chem.* 140: 337, 1941.

ORLOFF, J., KENNEDY, TH. J. Jr. en BERLINER, R. W., The effect of potassium in nephrectomized rats with hypokalemic alkalosis. *J. clin. Invest.* 32: 538, 1953.

PITTS, R. F., Some reflections on mechanisms of action of diuretics. *Amer. J. Med.* 24: 745, 1958.

PITTS, R. F., AYER, J. L. en SCHIESS, W. A., The renal regulation of acid-base balance in man. III. The reabsorption and excretion of bicarbonate. *J. clin. Invest.* 28: 35, 1949.
RECTOR, F. C. Jr. en CLAPP, J. R., Evidence for active chloride reabsorption in the distal renal tubule of the rat. *J. clin. Invest.* 41: 101, 1962.
RELMAN, A. S., *Pers. mededeling*, 1962.
RELMAN, A. S. en SCHWARTZ, W. B., The nephropathy of potassium depletion. A clinical and pathological entity. *New Engl. J. Med.* 255: 195, 1956.
ROBERTS, K. E., MAGIDA, M. G. en PITTS, R. F., Relationship between potassium and bicarbonate in blood and urine. *Amer. J. Physiol.* 172: 47, 1953.
ROBERTS, K. E., RANDALL, H. T., SANDERS, H. L. en HOOD, M., Effects of potassium on renal tubular reabsorption of bicarbonate. *J. clin. Invest.* 34: 666, 1955.
ROEGHOLT, L. P., *De bepaling van het natrium- en kaliumgehalte van erythrocyten en de betekenis daarvan voor de kliniek.* Proefschrift Amsterdam, 1955.
SANDERSON, P. H., Potentiometric determination of chloride in biological fluids. *Biochem. J.* 52: 502, 1952.
SCRIBNER, B. H. en BURNELL, J. M., Interpretation of the serum potassium concentration. *Metabolism* 5: 468, 1956.
SCHWARTZ, R., COHEN, J. en WALLACE, W. M., Tissue electrolyte changes of the whole body, muscle, erythrocyte and plasma of rats on a potassium deficient diet. *Amer. J. Physiol.* 172: 1, 1953.
SCHWARTZ, R. en WALLACE, W. M., In: Some aspects of the chemical composition, physiology, and pathology of intracellular fluid. Wallace, W. M. *Pediatrics* 9: 141, 1952.
SCHWARTZ, W. B., HAYS, R. M., POLAK, A. en HAYNIE, G. D., Effects of chronic hypercapnia on electrolyte and acid-base equilibrium. II. Recovery, with special reference to the influence of chloride intake. *J. clin. Invest.* 40: 1238, 1961.
SCHWARTZ, W. B. en RELMAN, A. S., Metabolic and renal studies in chronic potassium depletion resulting from overuse of laxatives. *J. clin. Invest.* 32: 258, 1953.
SKANSE, B., MØLLER, F., GYDELL, K., JOHANSSON, S. en WULFF, H. B., Observations on primary aldosteronism. *Acta med. scand.* 158: 181, 1957.
SMIT, E. M. DE, Spironolactone therapy in hypokalaemia. *Lancet* I: 950, 1961.
SQUIRES, R. D. en HUTH, E. J., Experimental potassium depletion in normal human subjects. I. Relation of ionic intakes to the renal conservation of potassium. *J. clin. Invest.* 38: 1134, 1959.
STANBURY, S. W., Some aspects of disordered renal tubular function. *Advanc. intern. Med.* 9: 231, 1958.
SWAN, R. C., MADISSO, H. en PITTS, F. P., Measurement of extra-cellular fluid volume in nephrectomized dogs. *J. clin. Invest.* 33: 1447, 1954.
TOUSSAINT, C., Contribution à l'étude de l'excrétion des électrolytes chez le chien. *Rev. Belge Pathol.* 28: 1, 1961.
VERNET, A., DUCKERT, A. en MULLER, A. F., Hypokaliémie et oedèmes par déperdition intestinale de potassium. *Helv. med. Acta* 23: 490, 1956.
VRIES, L. A. DE en DAATSELAAR, J. J., In: *Klinische diagnostiek* (Lubsen, N., Bekker, J. H. en de Vries, L. A.). Stenfert Kroese N.V., Leiden, 1956.
WELT, L. G., *Clinical disorders of hydration and acid-base equilibrium.* Churchill, London, 1959.
WHITE, H. L. en ROLF, D., Inulin space as a function of equilibration time. *Amer. J. Physiol.* 185: 152, 1956.
WHITE, H. L. en ROLF, D., Whole body and tissue inulin and sucrose spaces in the rat. *Amer. J. Physiol.* 188: 151, 1957.
WHITTEMBURY, G., SUGINO, N. en SOLOMON, A. K., Ionic permeability and electrical potential differences in Necturus kidney cells. *J. gen. Physiol.* 44: 689, 1961.
WRONG, O. en DAVIES, H. E. F., The excretion of acid in renal disease. *Quart. J. Med.* 28: 259, 1959.